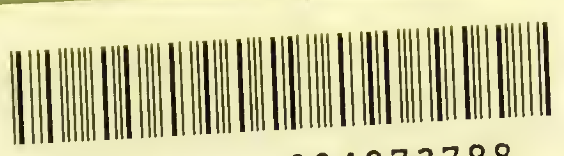






Das Glykogen

und seine

Beziehungen zur Zuckerkrankheit.

Von

Dr. E. F. W. Pflüger,

ord. öffentl. Professor der Physiologie an der Universität und
Director des Physiologischen Instituts zu Bonn.

Zweite Auflage.



Bonn.

Verlag von Martin Hager.

1905.



Piorersche Hofbuchdruckerei Stephan Geibel & Co. in Altenburg.

Vorrede.

Im Anfange des Jahres 1903 habe ich auf dringenden Wunsch des Herrn Professor Ch. Richet in Paris den Artikel Glykogen für dessen Dictionnaire de Physiologie fertig gestellt und denselben sofort in Band 96 meines Archives veröffentlicht. Da die Uebersetzung ins Französische und die Veröffentlichung sich länger als zwei Jahre hinausschoben, innerhalb deren eine Reihe Epoche machender und das Gebiet umgestaltender Untersuchungen erschienen, musste ich eine neue Bearbeitung des Artikels Glykogen, eine zweite Auflage für das Dictionnaire in das Werk setzen. Ich habe es auch diesmal für zweckmässig erachtet, eine deutsche Ausgabe zu veröffentlichen. Das Capitel, welches vom Ursprung des Glykogenes handelt, ist sehr stark verändert und auf Grund neuer Untersuchungen zu einem befriedigenden Abschlusse gelangt. In dem Capitel, welches den Abbau des Glykogenes zum Gegenstande hat, wurde die Physiologie des Diabetes auf Grund der letzten, zum Theil hervorragenden Experimentalforschungen auf's Neue bearbeitet, durch kritische Zergliederung der herrschenden Ansichten die Grenzen unseres Wissens festgelegt und die Wege angedeutet, auf denen weitere Fortschritte zu erstreben sind.

Bonn, im Juli 1905.

Eduard Pflüger.



Inhalt.

Seite

Drittes Capitel.

Viertes Capitel.

Ursprung des Glykogenes.

Fünftes Capitel.

Seite

Seite

Seite

Erstes Capitel.

Die Entdeckung des Glykogenes.

Die Entdeckung, dass im thierischen und menschlichen Organismus ein Stoff in beträchtlicher Menge vorkommt, welcher mit dem pflanzlichen Stärkemehl die grösste Aehnlichkeit hat, war für die Physiologie sowie für die gesammten medicinischen Wissenschaften von der grössten Tragweite. Es ist desshalb besonders lehrreich, Claude Bernard, den Entdecker dieses thierischen Stärkemehles, auf seinen Forschungswegen zu verfolgen, die ihn zu so grossem Ziele geführt haben.

Nachdem bereits 1826 Tiedemann und Gmelin[1]) das Vorkommen von Zucker im Blute mit Hülfe der Gährungsmethode nachgewiesen hatten, bestätigte Thomson[2]) die Entdeckung 1845 und bestimmte den Zuckergehalt im Blute der Hühner zu 0,03 % bis 0,06 %.

Im Jahre 1846 bewies Magendie[3]), dass im Blute der Thiere nach Fütterung mit Kohlehydraten Zucker enthalten sei. Claude Bernard im Verein mit Barreswil[4]) bestätigte nicht bloss schon 1848 diese Entdeckung, sondern ermittelte, dass die Leber sich bei jeder Art Nahrung durch einen hohen Gehalt an Zucker von allen anderen Organen unterscheide, die keinen Zucker enthielten. Nur bei lang dauernder Entziehung der Nahrung wird auch die Leber ganz zuckerfrei[5]).

Baumert[6]) hat (1851) durch Darstellung grösserer Mengen

1) Tiedemann und Gmelin, Verdauung nach Versuchen I, p. 184.

2) Thomson, Philos. Mag. Vol 26. p. 189.

3) Magendie, Compt. rend. t. 23 p. 189.

4) Cl. Bernard et Barreswil, Compt. rend. t. 27 p. 514. — Cl. Bernard, Arch. génér. Nov. p. 303.

5) Cl. Bernard, Compt. rend. t. 31 p. 572. 1850.

6) Baumert, Casper's Wochenschrift Nr. 41. 1851.

Alkohols aus dem vergohrenen Leberzucker die Thatsache des Zuckergehaltes der Leber in dankenswerther Weise bestätigt. Frerichs[1]) erwarb sich dasselbe Verdienst.

Hieran schloss sich die weitere Entdeckung Bernard's, dass der höchste Zuckergehalt, welcher im Blute gefunden werden kann, sich im Blute der Vena hepatica findet, wenn auch im Blute der Pfortader kein Zucker nachgewiesen werden kann[2]).

Ein grosser Schritt vorwärts glückte Cl. Bernard im Jahre 1855. Nachdem er die Medulla spinalis über der Brachialanschwellung und unter dem Ursprung des N. phrenicus durchschnitten hatte, verschwand der Zucker in der Leber nach 8 bis 10 Stunden vollständig[3]). Wurde diese zuckerfreie Leber aber nach Tödtung der Thiere sich einige Stunden selbst überlassen und dann ein Auszug derselben wieder untersucht, so enthielt er reichliche Mengen von Zucker[4]). Claude Bernard erklärt das Verschwinden des Zuckers, indem er darauf aufmerksam macht, dass nach Durchschneidung des Rückenmarks die Temperatur des Thieres sehr stark sinkt. Die erstarrte Leber vermag ihre Arbeit der Zuckererzeugung nicht mehr zu leisten[5]). Diese Auffassung wird unterstützt durch Versuche, bei denen einfache Abkühlung der Thiere ohne Durchschneidung des Rückenmarks ebenfalls die Folge hat, dass in der Leber nach der Tödtung des Thieres kein Zucker mehr nachgewiesen werden kann[6]). Ebenfalls durch das Sinken der Körpertemperatur wirkt wohl ähnlich das Firnissen oder Einölen der Haut der Thiere. Denn Bernard vermochte auch in diesem Falle in der aus dem getödteten Thiere entnommenen Leber keinen Zucker nachzuweisen[7]).

Der volle Beweis für die Richtigkeit obiger Erklärungen liegt aber in der Thatsache, dass Erwärmung der kalten Leber eine Wiederbildung von grossen Zuckermengen zur Folge hatte[8]). Cl. Bernard schloss hieraus, dass eine Vorstufe des Zuckers in der Leber sein müsse.

Da er zugleich feststellte, dass Kochen der zuckerfreien Leber eine Veränderung in ihr hervorbringt, so dass sie nachher beim Liegen

---

1) F. Th. Frerichs, Rudolf Wagner's Handwörterbuch der Physiologie Bd. 3 Abth. 1 p. 831.
2) Cl. Bernard, Compt. rend. t. 31 p. 573. 1850.
3) Cl. Bernard, Leçons, 1854—1855 (Cours d'Hiver).
4) Cl. Bernard, Leçons, 1854—1855 p. 375.
5) Leçons (Cours d'Hiver) 1854—1855 p. 378.
6) Leçons (Cours d'Hiver) 1854—1855 p. 183, 184.
7) Leçons (Cours d'Hiver) 1854—1855 p. 190.
8) Leçons (Cours d'Hiver) 1854—1855 p. 375.

keinen Zucker mehr bildet, gelangte er zu der Ansicht, dass die Erzeugung des Zuckers in der ausgeschnittenen zuckerfreien Leber auf einer Gährung beruhe.

Bei diesen Versuchen hat er zuerst, ohne es zu wissen, die Verwandlung des Glykogenes in Zucker vor sich gesehen. Denn er sagt, dass die wässrigen Abkochungen der Leber in dem Maasse weniger opalisirend wurden, als der Zucker zunahm. Diese Substanz, welche die weisse Opalescenz erzeugt, hielt aber Cl. Bernard anfänglich nicht für die Vorstufe des Zuckers, aus Gründen, die später zu behandeln sind. —

Während des Sommers 1855 brachte Cl. Bernard neue Thatsachen, welche die auf die Vorstufe bezüglichen wesentlich erweiterten.

In der Sitzung der Akademie vom 24. September 1855 theilte er die erhaltenen Ergebnisse mit:

Ein Hund, der mehrere Tage ausschliesslich mit Fleisch gefüttert worden war, wurde 7 Stunden nach einer sehr reichlichen Fütterung durch den Nackenstich getödtet, der Unterleib geöffnet, die Leber herausgenommen und noch warm, bevor das Blut zu gerinnen Zeit hatte, der Einwirkung eines kalten Wasserstromes durch die Pfortader unterworfen. Das eine Ende eines mit kupfernem Ansatzrohr versehenen, 1 m langen Gummischlauches wurde in die Pfortader eingebunden und das andere, ebenso beschaffene Ende an eine Wasserleitung befestigt, deren Druck gleich war einer Quecksilbersäule von 127 cm Höhe. Die Leber blähte sich, während der Wasserstrom durch sie getrieben wurde, mächtig auf, wurde blass, weil alles Blut bald ausgetrieben war. Schon nach einer Viertelstunde floss das Wasser ungefärbt durch die Lebervenen ab. Trotzdem wurde die Durchströmung noch 40 Minuten fortgesetzt. Das im Anfange ausfliessende Wasser enthielt Eiweiss und Zucker, das zuletzt ausfliessende keine Spur von beiden. Auch eine Auskochung eines Stückes Leber lieferte keine Spur von Zucker mehr, weder mit der Kupfer- noch mit der Gährungsprobe. Als Cl. Bernard dann diese Leber 24 Stunden lang liegen liess, gab dieselbe beim Auspressen oder Auskochen eine sehr zuckerreiche Flüssigkeit. Also, schliesst Cl. Bernard, wird der Zucker durch die Substanz der Leber erzeugt aus einem in Wasser schwer löslichen Stoff.

Diese Neubildung von Zucker wird aber gänzlich verhindert, wenn die ausgewaschene Leber gekocht wird. Cl. Bernard hat eine Leber nach vollständigem Auswaschen in zwei Hälften getheilt, und eine Hälfte gekocht. Nur in dem nicht gekochten Theil findet sich schon nach einigen Stunden Zucker, und nach 24 Stunden ist

der Gehalt daran so hoch, wie er am Anfang nach Entfernung aus dem Körper war. Wäscht man jetzt den Zucker nochmals aus, so entsteht kein neuer Zucker mehr.

Alle bisherigen Versuche gestatten die Annahme, dass in der ausgeschnittenen Leber noch Leben sei, das die Erzeugung des Zuckers vermittelt. Hierfür könnte angeführt werden, dass nach Cl. Bernard Begünstigung des Zutritts der Luft zu der Substanz der ausgeschnittenen Leber die Zuckerbildung beschleunige.

In der Mittheilung des 24. September 1855 bringt Cl. Bernard Thatsachen, welche diese Vorstellung ausschliessen. Er hat die ausgewaschene Leber in Weingeist eingelegt, ausgewaschen und die Leberpulpa getrocknet. Diese gibt beim Auskochen keine Spur von Zucker, wohl aber beim Befeuchten mit Wasser und gelindem Erwärmen.

Bernard's Ansicht, dass die Zuckerbildung in der Leber auf einem Gährungsprocess, nicht auf einer Lebensthätigkeit beruhe, ist also wohl berechtigt. Cl. Bernard hebt nun ferner in derselben Mittheilung vom 24. September 1855 hervor, dass die Vorstufe des Zuckers bei allen jenen Eingriffen gänzlich verschwinde, welche ein Aufhören der Zuckerbildung zur Folge haben. Hier handelt es sich also darum, dass nach Durchschneidung der N. vagi am Halse und der Medulla spinalis unter der Brachialanschwellung, sowie nach starker Abkühlung der Thiere die Leber nach der Tödtung keinen Zucker mehr liefert. —

An dieser Stelle muss hervorgehoben werden, dass in der Zeit des frühen Embryonallebens von Cl. Bernard eine solche Vorstufe des Zuckers in den Lungen und Muskeln ebenfalls nachgewiesen werden konnte, obwohl nach Cl. Bernard's irriger Ansicht die Leber selbst in dieser Periode noch keinen Zucker bildete. Wenn durch Auswaschen die fötalen Lungen und Muskeln zuckerfrei gemacht worden waren, so entwickelte sich beim Liegen dieser Organe wieder Zucker in ihnen. Wurden die fötalen Lungen und Muskeln aufgekocht, so blieb nachher die Zuckerbildung aus[1]). Auch hier handelt es sich um Gährung. Er nennt bereits die gährungsfähige Substanz „cette sorte de fécule animale“ [2]), hält sie aber „sans doute différente de l'amidon“, weil er glaubt, dass bei dieser Gährung ein eiweissartiger Stoff durch Zersetzung den Zucker liefere.

Cl. Bernard hebt in derselben Mittheilung vom 24. September 1855 noch eine hochwichtige Thatsache hervor, die folgenschwer in

1) Cl. Bernard, Leçons (Cours d'Hiver 1854—1855) p. 252.
2) Cl. Bernard, Leçons (Cours d'Hiver 1854—1855) p. 250.

der Geschichte der Glykogenforschung gewirkt hat. Nach der Tödtung eines Thieres gehe unter dem Einfluss der Feuchtigkeit und Wärme die Zuckerbildung noch eine Zeit lang weiter. Da aber nach dem Tode die Fortführung des entstandenen Zuckers durch die Blutcirculation aufhöre, so häufe sich derselbe in der Leber an. Das Lebergewebe enthalte desshalb einen Tag nach dem Tod mehr Zucker als gleich nach dem Tod. Bei Zuckeranalysen der Leber sei dies wohl zu beachten.

An dieser Stelle muss endlich scharf hervorgehoben werden, dass also bereits 1855 Cl. Bernard wusste, dass in der Leber ein Stoff ist, von ihm „une espèce de fécule animale“ genannt, welcher durch einen Gährungsprocess Zucker liefert. Da von einigen Seiten die Entdeckung des Glykogenes Bernard streitig gemacht wird, so ist es gerecht, zu sagen, dass Er bereits 1855 das Glykogen im noch nicht isolirten Zustande entdeckt hat, zu einer Zeit also, wo Keiner von Denen, welche auch das Glykogen unabhängig vor Bernard entdeckt haben sollen, auch nur eine Ahnung von dessen Existenz hatte.

Es ist desshalb klar, dass derjenige Forscher der Entdecker des Glykogenes sein wird, dem es gelang, dasselbe zu isoliren und Methoden anzugeben, welche die chemische Reinheit der Substanz zu erzielen ermöglichen. —

Wie Cl. Bernard alle Fortschritte in der Untersuchung ganz allein gemacht hat, obwohl sich recht viele befähigte Forscher gleichfalls auf dieses Gebiet stürzten, so gebührt ihm das Verdienst, wieder allein das Gebäude gekrönt zu haben. **Er hat zuerst gelehrt, das Glykogen chemisch rein darzustellen.**

In seiner Vorlesung vom 18. März 1857 [1]), sowie in der Sitzung der Akademie vom 23. März 1857 veröffentlichte Cl. Bernard die Darstellung des Glykogenes. Alles Wesentliche, was er damals darlegte, ist auch heute noch wahr und bleibt der Grundstein, auf dem weitergebaut worden ist. Desshalb ist es angemessen, die Thatsachen mit den eigenen Worten des Meisters hier darzulegen:

„Man nimmt die noch heisse und blutige Leber von einem gut „genährten und gesunden Thiere, unmittelbar nachdem es getödtet „worden ist. Man kann die Leber eines beliebigen Thieres an„wenden, das die verschiedenartigste Ernährung gehabt hat. Aber „um die Frage zu vereinfachen, sage ich, dass es sich hier um Ver„suche mit den Lebern von Hunden handelt, welche ausschliesslich

1) Leçons sur la Physiologie et la Pathologie du Système Nerveux t. 1 p. 467. — Siehe auch Gazette médicale. 28. März 1857.

„mit Fleisch ernährt worden sind. Man theilt das Gewebe der Leber „in sehr dünne Streifen, die man in fortwährend siedendes Wasser „wirft, damit das Gewebe des Organes sofort gerinne und die „glykogene Substanz, die sich in Berührung mit ihrem Fermente be-„findet, keine Zeit behält, sich in Zucker zu verwandeln unter dem „Einflusse einer Temperatur, die zu langsam stiege. Man zerreibt „hierauf die geronnenen Leberstücke in einem Mörser; dann lässt „man diese Art Leberbrei ungefähr eine Viertelstunde oder sogar „weniger kochen mit einer Wassermenge, die zur Bedeckung des „Breies eben ausreicht, damit man so in der concentrirten Ab-„kochung eine grössere Menge des Stoffes erhält, der in Zucker „überzugehen geneigt ist. Dann drückt man in einem Tuche oder „unter einer Presse das ausgekochte Lebergewebe aus, fügt ein wenig „Thierkohle hinzu, welche einen Theil organischer Stoffe und auch „ein wenig glykogene Substanz niederschlägt, und bringt auf ein „Filter die durch die Abkochung erhaltene Flüssigkeit, die mit „Opalescenz durchgeht. Sofort fügt man zu diesem Filtrat vier bis „fünf Mal sein Volum Alkohol von 38 bis 40 Grad, und man sieht „unter seinem Einfluss einen flockigen, reichlichen Niederschlag von „gelblichweisser oder milchiger Farbe entstehen, der durch die „glykogene Substanz selbst gebildet ist, aber noch Zucker, Galle „und andere stickstoffhaltige unbekannte Stoffe einschliesst. Der auf „einem Filter gesammelte Niederschlag wird hierauf mehrmals mit „Alkohol gewaschen, um ihn möglichst von Zucker und löslichen „Gallenbestandtheilen zu befreien. In diesem Zustand hat der ge-„trocknete Niederschlag das Ansehen einer grauen, zuweilen gummi-„ähnlichen Substanz, die man ‚Rohglykogen‘ nennen könnte. Sie „besitzt die Eigenschaft, sich in Wasser wieder zu lösen, dem sie „immer starke Opalescenz ertheilt, und durch starken Alkohol voll-„ständig wieder niedergeschlagen zu werden[1]).

„Um diese glykogene Substanz zu reinigen und sie von den „stickstoffhaltigen Beimengungen zu befreien, sowie von Spuren von „Zucker, die sie noch enthalten könnte, lässt man sie in einer sehr „concentrirten Lösung von Aetzkali eine Viertel- oder eine halbe „Stunde kochen, ein Verfahren, welches die glykogene Substanz, „d. h. ihre wesentlichen Eigenschaften, nicht verändert; hierauf „filtrirt man, indem man ein wenig Wasser beifügt, und fällt die

1) „Die wässrige Lösung des Rohglykogenes färbt sich, ehe mit Kali be-„handelt worden ist, mit Jod, reducirt nicht die alkalische Kupferlösung, gährt „nicht mit Bierhefe. Wenn indessen diese Substanz lange Zeit sich selbst über-„lassen bleibt, schien sie mir sich theilweise in Zucker verwandeln zu können. „Dies hat ohne Zweifel seinen Grund in einer Beimengung fremdartiger Stoffe.“

„Lösung auf's Neue durch Zusatz des vier- bis fünffachen Volums „Alkohol von 38 bis 40 Grad.

„Durch Rühren mit einem Glasstab theilt sich die Masse, welche „anfangs eine grosse Neigung hatte, sich der Glaswand anzuhängen. „Durch wiederholte Waschungen mit Alkohol entfernt man möglichst „das Kali; die glykogene Substanz stellt jetzt eine körnige, fast „pulvrige Masse dar. Immer enthält die auf diese Art dargestellte „Substanz eine gewisse Menge von Kaliumcarbonat, die sich durch „Waschen mit Alkohol nicht entfernen lässt. Zu dem Ende muss „man die Substanz wieder in Wasser lösen, mit Essigsäure neutrali- „siren, von Neuem mit Alkohol fällen, wodurch die gefällte Substanz „vom Kaliumacetat getrennt wird, welches in der Flüssigkeit gelöst „bleibt. Die glykogene Substanz verliert so ihre körnige Form und „nimmt den Anschein einer feinflockigen Substanz an, solange sie „im Alkohol schwimmt; wenn sie aber getrocknet ist, erscheint sie „pulvrig und mehlartig.

„So dargestellt, besitzt die glykogene Substanz der Leber in „ihren Gesammteigenschaften eine vollkommene Aehnlichkeit mit dem „hydratirten Stärkemehl, welches bereits den Anfang einer Ver- „änderung darbietet. Es ist neutral, ohne Geruch und Geschmack, „auf der Zunge die Empfindung des Stärkemehls erzeugend. Es löst „sich in Wasser oder, vielleicht richtiger, bildet darin eine feine Ver- „theilung, welche die starke Opalescenz bedingt. Die mikroskopische „Untersuchung zeigt nichts Bemerkenswerthes. D a s J o d e n t- „w i c k e l t e i n e F ä r b u n g, w e l c h e a n S t ä r k e w e c h s e l n k a n n „v o m d u n k l e n B l a u v i o l e t t b i s z u m h e l l e n K a s t a n i e n- „r o t h. In seltenen Fällen ist die Färbung rein blau. Wenn man „mit Natronkalk glüht, so entwickelt dieser Bestandtheil der Leber „kein Ammoniak, welches anzeigt, dass er keinen Stickstoff enthält[1]).

---

1) „Wenn man das Gewebe der frischen Leber zerreibt und den Leberbrei „ohne Erwärmung mit Alkohol von 38 bis 40° zur Gerinnung bringt, so wird „die Glykogensubstanz mit ihrem Fermente niedergeschlagen. Nachdem man „durch wiederholte Waschungen mit Alkohol den Zucker entfernt, die Masse „getrocknet und pulverisirt hat, so erhält man beim Eintragen in kaltes Wasser „eine opalisirende Lösung, welche die glykogene Substanz der Leber und ihr „Ferment enthält. Das wird bewiesen, weil die Lösung, sich selbst überlassen, „sehr schnell sich mit Zucker bereichert. Wenn die Ueberführung in Zucker „vollendet ist, kann man durch Alkohol das Ferment niederschlagen, das so „vom Zucker getrennt und isolirt wird. Wenn man aber den Alkohol zu der „Lösung bringt, ehe der Zucker sich gebildet hat, so fällt man die glykogene „Substanz mit ihrem Ferment. Wenn man die so erhaltene Substanz mit Aetz- „kali kochen lässt, entweicht deutlich Ammoniak, welches aus der Zerstörung „der stickstoffhaltigen Masse des Fermentes sich ableitet, welches mit der „glykogenen Substanz gemengt ist."

„Das Rohglykogen entwickelt, auf dieselbe Weise behandelt, sehr „deutlich ammoniakalische Dämpfe. Dasselbe reducirt nicht in Kali „gelöste Kupfersalze, erleidet unter dem Einfluss der Bierhefe keine „alkoholische Gährung, ist vollkommen unlöslich in starkem Alkohol, „fällbar durch basisches Bleiacetat und im Ueberschuss zugesetzte „Thierkohle.

„Aber die uns am meisten interessirende Eigenschaft dieses „Leberbestandtheiles liegt in seiner Verwandlung in Zucker. Hier „zeigen sich die physiologischen Aehnlichkeiten dieser Substanz mit „dem hydratirten Stärkemehl in voller Klarheit. Man sieht in der „That, dass alle Einflüsse, welche die pflanzliche Stärke in Dextrin „und Glukose überführen, ausnahmslos ebenso die glykogene Substanz „der Leber verwandeln, indem so wie dort die Zwischenstufe des „Dextrines durchlaufen wird. Längeres Kochen mit Mineralsäuren, „die pflanzliche Diastase und alle ähnlichen thierischen Fermente, „wie der Saft und das pankreatische Gewebe, der Speichel, das „Blut u. s. w., verwandeln sehr leicht die glykogene Substanz in „Zucker. Vom Augenblick an, wo diese allmähliche „Verwandlung sich vollzieht, wird die anfangs opali-„sirende Lösung langsam durchsichtig und verliert „die Fähigkeit, durch Jod gefärbt zu werden. Aber bald „nachher, sobald die Ueberführung in Zucker vollendet ist, erlangt „die Lösung die Fähigkeit, die alkalische Kupferlösung zu reduciren, „und unter dem Einfluss der Bierhefe zu gähren, mit Erzeugung „von Alkohol und Kohlensäure.

„Ich bemerke noch, dass die Thätigkeit der diastatischen Fer-„mente diese Ueberführung in Zucker in einigen Minuten bewirkt, „wenn man die Flüssigkeit auf einer dem lebendigen Körper nahen „Temperatur erhält, nämlich zwischen 35 und 45 Grad. Die wässrige „Lösung der glykogenen Substanz geht nicht von selbst in Zucker „über; sie ändert sich sehr schwer, wenn man sie sich selbst über-„lässt, und widersteht theilweise der Fäulniss des Gewebes der ge-„kochten Leber.

„Das Rösten, die begrenzte Wirksamkeit der Fermente und die „Mineralsäuren verwandeln die glykogene Substanz in einen Stoff, „der vollkommen dem Dextrin gleicht.

„Dieser Stoff ist in starkem Alkohol unlöslich, mit Wasser eine „durchsichtige Lösung bildend, die sich mit Jod nicht mehr deutlich „färbt, die alkalische Kupferlösung nicht reducirt, mit Bierhefe nicht „gährt und die Polarisationsebene nach rechts dreht.“

Die mitgetheilten Stellen zeigen, dass Cl. Bernard eine Lösung, die neben Glykogen noch Eiweiss und

viele andere aus den Organen stammende Stoffe enthielt, mit Kalilauge kochte und dann das Glykogen mit Alkohol fällte.

Zur Bestimmung des Glykogenes der Organe bediente sich Cl. Bernard einer kleinen Abänderung der beschriebenen Methode. Er hat sie der Akademie am 4. April 1859 mitgetheilt. Sie findet sich auch abgedruckt im Journal de Physiologie t. II. p. 329. — Folgendes ist die Beschreibung mit Bernard's eigenen Worten:

„Die glykogene Substanz ist in der That in alkoholischer Kali-„lauge unlöslich, während die meisten Eiweissstoffe sich darin lösen „oder zerfallen. Hieraus folgt, dass man mit Hülfe dieser Flüssig-„keit die glykogene Substanz isoliren und ihre Eigenschaften mit „Reagentien prüfen kann, wenn sie durch fremdartige Stoffe maskirt „ist. Ich bereite die alkoholische Kalilauge folgendermaassen: Ich „bringe in eine Flasche mit eingeschliffenem Stöpsel Alkohol von „38 bis 40 Grad und dann kaustisches Kali, welches in kleine Stücke „zerstossen ist. Ich nehme eine ausreichende Menge, so dass ein „Ueberschuss vorhanden und der Alkohol mit Kali gesättigt ist. „Diese Lösung verändert sich und wird später braun, kann in einer „gut verschlossenen Flasche aber für einige Zeit erhalten bleiben. „Um die verschiedenen Gewebe, welche das Glykogen einschliessen, „zu zersetzen, verfährt man folgendermaassen: Man legt in einen an „einem Ende geschlossenen Cylinder einige Stücke des zu prüfenden „Gewebes und giesst dann einen sehr grossen Ueberschuss der Lauge „(15 bis 20 Mal das Volum des Gewebestückes) in den Cylinder. „Dann stöpselt man den Cylinder gut zu und überlässt ihn bei der „gewöhnlichen Temperatur sich selbst, indem man ihn von Zeit zu „Zeit schüttelt. Nach 24 Stunden oder auch mehr oder weniger „hat sich das Gewebe gelöst, und die glykogene Substanz liegt als „eine körnige Substanz am Boden des Cylinders. Mit Hülfe einer „Pipette entnimmt man vom Niederschlag, den man mit dem „Mikroskop prüft, indem man immer mit Essigsäure das Kali „neutralisirt. Man kann auch den Niederschlag trennen, in Wasser „lösen und dann alle Eigenschaften der Lösung feststellen.“

Die mitgetheilten Stellen werden genügen, zu zeigen, dass nach Cl. Bernard's Entdeckung **Alkohol aus einer alkalischen Lösung der Organe wesentlich das Glykogen fällt, welches durch weitere Behandlung mit Kalilauge und Fällung mit Alkohol gereinigt werden kann.**

Beiläufig sei hier noch hervorgehoben, dass schon Cl. Bernard

die Bestimmung des Glykogenes[1]) durch Analyse des nach Inversion entstandenen Zuckers ausführte.

Dass der Stoff, den hier Cl. Bernard dargestellt hat, nun wirklich auch reines Glykogen war, folgte noch nicht aus dem Nachweis, dass die Substanz stickstofffrei war und mit Fermenten und Säuren Zucker lieferte. Es konnte sich ja um ein Glykosid handeln oder um ein Gemenge verschiedener Stoffe, unter denen sich das Glykogen befand. Es fehlte vor Allem eine Elementaranalyse.

Dass nun aber Cl. Bernard im Rechte war, die von ihm dargestellte Substanz für den reinen nächsten Mutterkörper des Zuckers zu halten, wurde bald durch den grossen Chemiker August Kekule ganz sichergestellt. Schon ein Jahr nach Entdeckung des Glykogenes stellte er[2]) das Glykogen chemisch rein dar, d. h. stickstoff- und aschenfrei nach den von Cl. Bernard gegebenen Vorschriften, wie Kekule selbst hervorhebt. Kekule sagt: „Es gelingt bei ½ stündigem Kochen mit nur einigermaassen concentrirter „Kalilauge leicht, das Glykogen vollständig von stickstoffhaltigen „Substanzen zu befreien, dass selbst mit Kalium kein Stickstoff mehr „darin nachgewiesen werden kann. Die Befürchtung Lehmann's, „das Kochen des rohen Glykogens mit Kalilauge werde wohl kaum „eine vollständige Entfernung der eiweissartigen Substanzen ermög„lichen, erwies sich als unbegründet."

Das nach Cl. Bernard dargestellte Glykogen hält noch, wie Kekule berichtet, wesentlich Kalksalze mit Hartnäckigkeit zurück. „Durch wiederholtes Lösen mit Säuren (starker Essigsäure oder ver„dünnter Salpetersäure) und Fällen mit Alkohol kann der Aschen„gehalt sehr vermindert werden."

Es ist wichtig, hervorzuheben, dass der damalige College von August Kekule, nämlich Moos, im Archiv für wissenschaftliche Heilkunde[3]) berichtet, dass „Kekule 0,8 g Glykogen aus der Kaninchenleber dargestellt habe, und sobald Kekule den Körper aschenfrei hat, wird er eine Verbrennung vornehmen".

Das bei 100° C. getrocknete Glykogen lieferte:

0,2262 g Glykogen: 0,3690 g CO_2 + 0,1322 g H_2O.

	Berechnet	Gefunden
C_6	44,44	44,49
H_{10}	6,17	6,49
O_5	49,39	—

1) Compt. rend. t. 85 p. 519.
2) August Kekule, Pharmaceutisches Centralblatt 1858 S. 300.
3) Moos, Archiv für wissenschaftliche Heilkunde Bd. 4 S. 75.

Obwohl also Cl. Bernard unzweifelhaft zuerst die Methode angegeben, welche die Darstellung chemisch reinen Glykogenes ermöglicht, werden oft genug in der Literatur die beiden Forscher Moritz Schiff und Victor Hensen als Diejenigen bezeichnet, welche unabhängig von Cl. Bernard und gleichzeitig mit ihm oder gar vor ihm das Glykogen entdeckt haben sollen.

Moritz Schiff behauptete[1]) 1859 in den Compt. rend., dass er im Tübinger Archive für physiologische Heilkunde am 18. März 1857, also vor Cl. Bernard, die Entdeckung des Glykogenes veröffentlicht habe, d. h. dass in den Leberzellen ein in Tropfen geformter Stoff ist, der mit Jod braun wird, der durch Fermente Zucker liefert und ohne Ferment beständig ist, wesshalb er ihn thierisches Stärkemehl nannte. Cl. Bernard entgegnete, dass Moritz Schiff seinen Aufsatz antidatirt habe.

Schiff's Abhandlung befindet sich in dem Doppelheft 1 und 2 des Archivs für physiologische Heilkunde, Jahrgang 1857. Dass ein Doppelheft vorliegt, folgt daraus, dass auf dem gelben Umschlag steht:

Jahrgang 1857.
Erstes und zweites Heft.

Auf der Rückseite des gelben vorderen Umschlages findet sich die Bemerkung der Redaction:

„Der Wechsel in der Person des Herausgebers hat das Erscheinen „des ersten Heftes verzögert. Es werden desshalb zwei Hefte zumal „ausgegeben."

Auf der Rückseite des hinteren Blattes des gelben Umschlages befindet sich das Inhaltsverzeichniss des Doppelheftes. Es sind im Ganzen 19 Abhandlungen. Die Abhandlung 16 ist von Schiff. Die Abhandlung 19 enthält briefliche Mittheilungen aus Oberägypten, die von Dr. Uhle herrühren. Die letzte in dem Doppelheft enthaltene Mittheilung von Dr. Uhle ist datirt aus Cairo April 1857. — Daraus folgt, dass das Doppelheft, in dem Schiff's Abhandlung steht, sicher nicht im März, sondern im besten Falle erst im April 1857 erschienen sein kann. Cl. Bernard hat seine Entdeckung aber am 23. März der Akademie der Wissenschaften mitgetheilt. Damit ist die Frage zu Gunsten Bernard's erledigt.

Moritz Schiff liefert übrigens selbst weitere wichtige Beweise. Denn er beginnt seine Abhandlung, auf die er seine Ansprüche als Entdecker gründen will, mit folgender Bemerkung: „Aus Moigno's „‚Cosmos' entnehme ich soeben die Anzeige, dass Claude Bernard

---

1) Compt. rend. t. 48 p. 880. 1859.

„**in einer der letzten** (!) Sitzungen der Académie des sciences" [Man sieht hier, dass er nicht wusste, in welcher Sitzung Cl. Bernard seine Entdeckung veröffentlichte.] „einen Vortrag über die Dar-„stellung des Körpers gehalten, welcher in der Leber zur Zucker-„bildung verwendet wird. Auch ich habe mich in der letzten Zeit „mit diesem Gegenstande beschäftigt. . . . Ich übergebe Ihnen hiermit „die wichtigsten Resultate derselben noch vor der Ankunft der Be-„richte über die von Moigno citirte Sitzung der Akademie, um „mich bei etwaiger Uebereinstimmung der von mir erlangten Er-„gebnisse mit denen des verdienten französischen Physiologen vor „dem Verdacht des Plagiates sicherzustellen."

Die Akademie-Sitzung, in der Cl. Bernard seine Entdeckung veröffentlichte, war also am **23. März** 1857; der Bericht über diese Sitzung im „Cosmos" sicher **nach dem 23. März**. Nach Lesung dieses Berichtes des „Cosmos" verfasste, wie er ja selbst sagt, Moritz Schiff seine Abhandlung und datirte sie **„Bern, 18. März 1857"**. Cl. Bernard war also im Rechte, wenn er die folgende Beschuldigung aussprach[1]):

„La communication du 18 mars 1857 de M. Schiff aux archives „de Tubingue, est sans doute antidatée et postérieure à la mienne, „ce qui explique comment cet auteur peut y rappeler mes expériences „qui n'ont été lues à l'Académie que le 23 mars 1857."

Wäre aber auch wirklich das Doppelheft des Tübinger Archivs vor dem 23. März 1857 erschienen, so würde Cl. Bernard doch der Entdecker des Glykogenes bleiben, weil er es chemisch rein in Substanz dargestellt hat, während Schiff nur aus zweifelhaften Symptomen auf das Vorhandensein einer solchen Substanz schloss. Ich gehe bei dieser Darstellung von der Voraussetzung aus, dass eine Prioritätsreclamation sich nur stützen kann auf den Nachweis des Tages, an dem die gedruckte Abhandlung veröffentlicht worden ist. Viele Autoren haben die Gewohnheit, den Text der Correcturbogen sehr erheblich zu ändern, so dass dann in der veröffentlichten Arbeit Dinge stehen, von denen in dem eigentlichen Manuscript keine Spur zu finden war.

Neben Schiff findet man besonders in der deutschen Literatur öfters die Angabe, dass Victor Hensen unabhängig von Cl. Bernard und gleichzeitig mit ihm das Glykogen entdeckt habe.

In Canstatt's Jahresbericht über die Leistungen in den physiologischen Wissenschaften für 1855 berichtet Prof. Scherer ausführlich über die Arbeiten Cl. Bernard's, welche sich auf den

1) Compt. rend. t. 48 p. 885.

Leberzucker beziehen. Hier – also vor Entdeckung des Glykogenes – wird die wichtige Entdeckung Cl. Bernard's mitgetheilt, dass eine durch Auswaschen zuckerfrei gewordene Leber beim Liegen wieder Zucker entwickle. Hier wird hervorgehoben, dass diese Neubildung von Zucker nicht mehr stattfindet, wenn die Leber gekocht worden ist. Hier erklärt Cl. Bernard, dass dabei eine Vorstufe des Zuckers, die er une espèce de fécule animale nennt, durch Gährung in Zucker übergehe.

Prof. Scherer fand sich nun veranlasst, wie er selbst ausdrücklich in seinem Jahresbericht für 1856 sagt, den in seinem chemischen Laboratorium arbeitenden Studirenden der Medicin Victor Hensen mit der Nachuntersuchung der Angaben von Cl. Bernard zu betrauen. In Canstatt's Jahresbericht über die Leistungen in den physiologischen Wissenschaften sagt Prof. Scherer nun S. 101 wörtlich selbst:

„Auch Hensen hat auf die Aufforderung des „Referenten in dessen Laboratorium eine Reihe von „Versuchen über diese fortdauernde Zuckerbildung in der Leber „angestellt und Cl. Bernard's Angaben bestätigt gefunden. Da „sich aus diesen Versuchen der Schluss ergab, dass sich in der Leber „ein in Wasser unlöslicher Körper befindet, der durch ein Ferment „in Zucker zerfällt, so hat Hensen versucht, mit anderen Fermenten „zu experimentiren, und hat dazu theils Speichel, theils Pankreas- „auszug verwendet. Beide bewirkten im Verlauf von zwölf Stunden „reichliche Zuckerbildung."

Folgt Beschreibung von Gährungsversuchen.

Victor Hensen's Versuche waren also von Prof. Scherer angeregte Nachprüfungen der 1855 veröffentlichten wichtigen Entdeckungen Cl. Bernard's. Diese Nachprüfungen und „Bestätigungen" erschienen 1856. Es ist also unmöglich, zu behaupten, dass die Arbeiten Victor Hensen's **unabhängig** von denen Cl. Bernard's seien. In der That sind sie veranlasst durch Cl. Bernard.

Als nun die neue Grossthat Cl. Bernard's 1857, d. h. die Darstellung des Glykogenes, am 23. März veröffentlicht wurde, erhielt Rudolf Virchow davon Kenntniss und theilte die wichtige Neuigkeit dem damals sich in Berlin aufhaltenden Victor Hensen mit. Victor Hensen beeilte sich nunmehr, schnell in einem kleinen Aufsatze zusammenzustellen, was er bisher über das Glykogen ermittelt hatte. Hensen berichtet selbst, dass er erst am 13. April 1857 seine Arbeit an Virchow zur Veröffentlichung abgab. Sie ist erschienen in Bd. 11, Aprilheft, S. 395. Die Ursache, wesshalb in Deutschland mit so viel Entschiedenheit sehr allgemein

die Entdeckung des Glykogenes auch Victor Hensen zugeschrieben wird, liegt wohl daran, dass er am 11. December 1856 in dem naturwissenschaftlichen Verein der Studirenden und am 1. April (soll doch 1857 wohl sein?), d. h. **nach** Cl. Bernard's Veröffentlichung in dem pathologischen Institute den Herren Virchow und Hoppe den Stoff mit seinen charakteristischen Eigenschaften vorgezeigt; „die zufällig in dem Institute anwesenden Herren Prof. v. Dittrich „und Gerlach aus Erlangen, Fick aus Marburg und Funke aus „Leipzig haben die Versuche mit angesehen und anerkannt."

Es ist nicht gesagt, welche charakteristischen Eigenschaften gezeigt wurden. Es konnte sich dabei doch wohl nur um die Zuckerbildung handeln, welche Fermente und Säuren erzeugen, während der Beweis, dass die vorgezeigte Substanz kein Gemenge war, nicht erbracht ist. Hensen reinigte den Wasserauszug der Leber, indem er mit überschüssiger Essigsäure die gelösten Eiweissstoffe ausfällte. Es fehlt aber der Beweis, dass dies Verfahren selbst mit Einschluss der von ihm vollzogenen Reinigung genügt. Diese Bedenken sind wohl auch der Grund, dass Prof. Scherer, der Lehrer Hensen's, der dessen Untersuchungen angeregt hat, in Canstatt's Jahresbericht für 1857 wohl sehr eingehend über Cl. Bernard's Entdeckung des Glykogenes sich auslässt, während er Hensen mit keiner Silbe erwähnt.

Ich habe in einer besonderen Untersuchung[1]) das Glykogen genau nach Victor Hensen's Vorschrift dargestellt und gereinigt. Die Lösung gibt aber mit dem Brücke'schen Reagens erhebliche Niederschläge und ist also ein Gemenge, aus dem mit Hensen's Methoden die Verunreinigungen nicht entfernt werden können.

Da August Kekule das nach Cl. Bernard's Methode erhaltene Glykogen zur Elementaranalyse benutzen konnte, ist der Beweis geliefert, dass Cl. Bernard's Darstellung des Glykogenes den Vorzug verdient vor dem von Victor Hensen.

Wir gelangen also zu der Schlussfolgerung: Niemand anders als Cl. Bernard hat das Glykogen entdeckt und seine wesentlichen Eigenschaften richtig festgestellt.

---

1) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 95.

Zweites Capitel.

Die qualitative und quantitative Analyse des Glykogenes.

Einleitende Bemerkungen.

Viele physiologische Fragen drehen sich um die Thatsache, ob ein Organ Glykogen enthält und wie gross der Gehalt ist. Die Beurtheilung der bezüglichen Untersuchungen setzt also voraus, dass wir über die Zuverlässigkeit der Methoden unterrichtet sind, welche zum Nachweise des Glykogenes gedient haben und noch dienen. Nicht bloss die Kenntniss der Grösse des Beobachtungsfehlers der Methode, sondern vor Allem die berechenbare oder nicht berechenbare Veränderlichkeit dieser Grösse muss die erste Voraussetzung unserer Methode bilden.

Ziemlich verbreitet ist die Ansicht, dass die Ergebnisse einer schlechten Methode doch werthvoll bleiben, wenn man die mit derselben schlechten Methode erhaltenen Ergebnisse unter einander vergleicht. Das ist ein schwerer Irrthum, aber — ich fürchte — in der medicinischen Welt unausrottbar. Es wird die stillschweigende Voraussetzung gemacht, dass die Verschiedenheit der Bedingungen bei den zu vergleichenden Versuchen keinen (mittelbaren oder unmittelbaren) Einfluss auf die Grösse des Beobachtungsfehlers und sein Vorzeichen ausübe. In den meisten Fällen, vielleicht in allen, ist aber jene Vorraussetzung nicht zu beweisen.

Die Chemie des Glykogenes.

Ehe wir zur Erörterung der analytischen Methoden schreiten, wird eine kurze Darstellung der chemischen Eigenschaften des Glykogenes am Platze sein.

Das Glykogen $(C_6H_{10}O_5)n$ stellt ein feines, weisses, amorphes, geruch- und geschmackloses Pulver dar, von intensiver Phosphorescenz[1]) bei — 180° C.

Weil noch in der jüngsten Literatur[2]) die elementare Zusammensetzung des Glykogenes falsch angegeben ist, stelle ich alle Analysen zusammen, bei denen man zu der Annahme berechtigt ist, dass sie mit chemisch reinem Glykogen angestellt sind. Sie ergeben die Formel; $C_6H_{10}O_5$..

1) Dewar, Chem. News Vol. 70 p. 252.

2) O. Hammarsten, Lehrbuch d. physiolog. Chemie, 5. Aufl. 1904. p. 243.

	Kohlenstoff %	Wasserstoff %	Herkunft des Glykogenes	Analytiker	
Berechnet	44,44	6,17	—	—	
1.	44,49	6,49	Kaninchen-leber	Kekule[1])	
2.	44,50	6,38	?	Klinksieck[2])	
3.	44,41	6,34	Kaninchen	Harden und Young[3])	
4.	44,20	6,20	Kaninchen	—	—
5.	44,06	6,30	Auster	—	—
6.	44,30	6,25	Auster	—	—
7.	44,13	6,34	Hefe	—	—
8.	44,35	6,30	Hefe	—	—
9.	44,34	6,66	Pferdefleisch	Nerking[4])	
10.	44,33	6,47	Pferdefleisch	—	
11.	44,34	—	Pferdefleisch	—	
12.	44,33	6,17	Hundeleber	Mme Gatin-Grużewska[5])	
13.	44,45	6,14	Hundeleber	C. Thode[6])	
14.	44,33	6,21	Hundeleber	—	

Das Moleculargewicht des Glykogenes ist zuerst von Sabanejew[7]) mit Hülfe der Raoult'schen Methode im Mittel zu 1585 bestimmt, ungefähr entsprechend der Formel $(C_6H_{10}O_5)_{10}$. Mme Gatin-Grużewska hat im physikalisch-chemischen Laboratorium von Professor Nernst in Göttingen mit absolut reinem Glykogen unter Benutzung der kryoskopischen Methode das Moleculargewicht auf's Neue zu bestimmen gesucht, konnte aber trotz der grossen Genauigkeit und Feinheit der angewandten Methode keine Gefrierpunkterniedrigung nachweisen, was als Beweis der grossen Reinheit ihres Glykogenpräparates angesehen werden muss. „Wenn „man von der Genauigkeit der Controlversuche auf die Genauigkeit „der Glykogenbestimmungen schliessen wollte, so ergäbe sich als „Grenzwerth für das Moleculargewicht des Glykogenes eine Zahl, die „über **140000** steigt[8])." Daraus schliesst Mme Gatin-Grużewska mit Recht: „Entweder ist das Glykogen in Wasser schwer löslich

1) A. Kekule, Pharmaceutisches Centralblatt 1858 S. 300.

2) Gorup-Besanez, Liebig's Annalen Bd. 118 S. 227. 1861.

3) Arthur Harden und William John Young, Transactions of the Chemical Society. Vol. 81. 1902.

4) Josef Nerking, Pflüger's Archiv Bd. 85 S. 322. 1901.

5) Madame Gatin-Grużewska, Pflügers Archiv Bd. 102. 1904.

6) C. Thode citirt von Madame Gatin-Grużewska Bd. 102. 1904.

7) A. Sabanejew, Journal d. russisch. phys.-chem. Gesellschaft 1889 (1) 515—525. — Berl. chem. Ber. 1890 Bd. 23. Ref. S. 87, 88.

8) Madame Gatin-Grużewska, Pflüger's Archiv Bd. 103 S. 286.

„und sein Moleculargewicht ist ungemein gross, oder das Glykogen „ist in Wasser unlöslich, und dann kann sein Moleculargewicht be- „liebig gross sein."

Die Bestimmungen von Sabanejew geben unzweifelhaft so erhebliche Gefrierpunktserniedrigungen, weil seine Präparate stark verunreinigt waren. Auch die Veränderlichkeit seiner Bestimmungen hat diesen Grund, wie Madame Gatin-Gružewska bewiesen hat.

Die Verbrennungswärme des Glykogens beträgt für 1 g Substanz = 4190,6 cal.; die moleculare Verbrennungswärme = 678,9 Cal. bei constantem Druck. (Achmann, Journal für praktische Chemie Bd. 2 S. 50, 587.) Da diese Bestimmungen sicher mit unreinen Glykogen ausgeführt sind, bedürfen sie einer Nachprüfung.

Wie Mme Gatin-Gružewska[1]) soeben im Laboratorium von Professor Nernst in Göttingen nachgewiesen hat, wandert das im Wasser gelöste Glykogen unter dem Einfluss des elektrischen Stromes wie andere Colloide zur Anode, an der es sich anhäuft, während bei der Kathode sogar mit Jod keine Spur von Glykogen mehr nachgewiesen werden kann.

Das Glykogen dreht die Polarisationsebene des Lichtes nach rechts. Die specifische Drehung ist von vielen Forschern untersucht, aber so verschieden für (α) j von 127,27°[2]) bis zu 226,7°[3]) gefunden worden, weil offenbar meist stark verunreinigte Präparate von Glykogen zur Bestimmung der Circularpolarisation benutzt wurden. Das geht mit Sicherheit daraus hervor, dass die Elementaranalysen dieses Glykogenes viel zu kleine Werthe für den Kohlenstoff lieferten. Einige Forscher haben zu grosse Werthe, was in fehlerhafter Benutzung des Polarimeters und anderer Ungenauigkeiten begründet ist. Mme Gatin-Gružewska[4]) hat mit absolut reinem Glykogen mit einem von Professor Landolt controlirten Halbschattenapparat auf's Neue die specifische Drehung des Glykogenes festgestellt, nachdem die specifische Drehung der Dextrose bei 20° C sich an demselben Apparat richtig zu 52,8° ergeben hatte. Sie fand **196,57°**.

Huppert[5]) hat allerdings schon früher denselben Werth erhalten. Da dies aber, wie Mme Gatin-Gružewska gezeigt hat, nur durch Compensation falscher, zur Rechnung benutzter Zahlen bedingt war, so konnte man auf Huppert's Bestimmung um so

1) Mme Gatin-Gružewska, Pflüger's Archiv Bd. 103 S. 287. 1904.
2) Luchsinger, Pflüger's Archiv Bd. 8 S. 294. 1874.
3) Böhm und Hoffmann, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 7 S. 489. 1877.
4) Mme Gatin-Gružewska, Pflüger's Archiv Bd. 102. S. 577.
5) Huppert, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 18 S. 137. 1893.

weniger Gewicht legen, als er verunreinigte Glykogenlösungen, deren Gehalt an Glykogen er durch Inversion bestimmte, für die Untersuchung am Polarimeter benutzte.

Zum qualitativen Nachweis des Glykogens bedient man sich der von Claude Bernard entdeckten Jodreaction.

Zuerst sei daran erinnert, dass es sich bei dieser um eine Reihe sehr verschiedener Farben handelt, deren Ton von der Concentration der Jodglykogenlösung abhängt, beginnend mit blassem Gelbbraun, das durch Rothbraun in das schönste, tiefste Roth übergeht. In dünnster Schicht hat aber diese concentrirte Lösung einen Stich in's Braune, besonders deutlich, wenn es sich um das Glykogen der Leber handelt. Die Reaction ist am empfindlichsten, wenn weder freie Säure noch Alkali noch Alkohol vorhanden ist.

Weil die Jodlösung auch ohne Gegenwart von Glykogen einer farblosen Flüssigkeit einen gelbröthlichen Farbenton ertheilt, muss die Jod-Glykogenreaction stets controlirt werden, wie ich schon früher immer hervorhob[1]).

Sehr zweckmässig ist es, wie Mme Gatin-Gruževska in meinem Laboratorium gefunden, wenn man zwei Reagenzgläser gleichen Calibers so beschickt, dass man in das eine Reagenzglas Wasser und in das zweite ein gleiches Volum der auf Glykogen zu untersuchenden Lösung bringt und dann in jedes Reagenzglas aus einer Bürette je einen Tropfen einer sehr concentrirten Jodlösung von etwa 3% fallen lässt.

Erhitzt man nun beide Reagenzgläser gleichzeitig gleichstark und gleichlang, so ergibt sich die wichtige Thatsache, dass der **noch so grosse** anfänglich vorhandene Farbenunterschied vollkommen verschwindet. Beim Kochen einer Jodglykogenlösung tritt also zuletzt die Farbe auf, welche die Lösung ohne Glykogen haben würde. Diese Farbe ist folglich nur durch das freigewordene Jod bedingt; dies zeigt, dass die Jodglykogenverbindung sich beim Erhitzen vollkommen zersetzt. Da beim Abkühlen die Farbe der Jodglykogenverbindung zurückkehrt, handelt es sich um Resociation. Die Jodreaction des Glykogenes muss also vom Standpunkt der Dissociation lockerer Verbindungen erklärt werden.

Dies macht dann auch die weitere Thatsache verständlich, dass beim Erhitzen eine Jodglykogenlösung stärker als die Controlprobe gefärbt bleibt, wenn ein gewisser Ueberschuss von Jod vorhanden ist. Daraus folgt, dass bei 100° C. die Resociation der Jodglykogen-

---

1) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 75 S. 198. 1899.

verbindung nicht vollständig aufgehoben ist. Die grössere Zahl freier Jodmolecüle schafft trotz der durch die hohe Temperatur bedingten verstärkten Dissociationsgeschwindigkeit die Möglichkeit, dass doch eine gewisse Zahl von Glykogenmolecülen sich in jedem Moment mit Jod sättigen kann.

Die mitgetheilten Thatsachen sind mit chemisch reinem Glykogen aus den Muskeln des Pferdes und aus der Leber des Hundes und Kaninchens gewonnen worden.

Wenden wir uns jetzt zur Anwendung der Jodreaction auf die aus den Organen erhaltenen neutral reagirenden Extracte. Höchst sonderbare Abweichungen treten auf.

Ich beschreibe zuerst eine Reihe von Thatsachen, die man nicht erwartet, in der Reihenfolge, wie sie dem Leser das Verständniss erleichtern. Ich beobachtete, dass ein Tropfen Jodlösung in einem Leberauszug starke Braunfärbung erzeugte, welche beim ruhigen Stehen des Reagenzglases im Laufe einiger Stunden im Kalten von selbst spurlos verschwand. Niemals wird dies bei einer reinen Glykogenlösung beobachtet. War diese durch Erhitzen entfärbt worden, so stellt sich beim ruhigen Stehen im Kalten die Farbe vollkommen von selbst wieder her.

Die Schnelligkeit, mit welcher beim Stehen im Kalten die Färbung aus einer glykogenhaltigen Leberlösung verschwindet, ist sehr verschieden. Zuweilen erscheint nach Zusatz eines Tropfens der Jodlösung die braune Reaction, um beim Schütteln der Flüssigkeit sofort wieder zu verschwinden.

Es kommt sogar vor, dass trotz der Gegenwart von Glykogen ein Tropfen Jodlösung gar keine Farbenveränderung der Lösung hervorbringt.

Diese Thatsachen beweisen, dass in den der Untersuchung unterworfenen Extracten ein Stoff vorhanden ist, welcher das Jod fest chemisch bindet.

Es ist desshalb nicht auffallend, dass die Jodglykogenreaction aus solchen Extracten beim E r h i t z e n sehr schnell vollkommen bis zur Farblosigkeit verschwindet. Es ist ferner verständlich, dass beim Abkühlen der durch die Erhitzung entfärbten Lösung die Farbe nicht wiederkehrt. Setzt man aber einen zweiten Tropfen starker Jodlösung hinzu, so verschwindet die hierdurch wieder erzeugte tiefrothe Farbe beim Erhitzen abermals vollständig und kehrt beim Abkühlen nicht zurück. Das lässt sich oft 6 bis 10 Mal, ja viel öfter wiederholen zum Beweise, dass der das Jod fest bindende Körper sehr beträchtliche Jodmengen verschluckt, ehe er gesättigt ist. Je mehr man sich durch immer erneuten Jodzusatz der Sättigung

nähert, um so langsamer findet die Bindung statt. Denn man muss immer längere Zeit bis zu vollkommener Entfärbung erwärmen. Die experimentelle Ermittelung des Sättigungspunktes bietet desshalb einige Schwierigkeit.

Hat man endlich vollkommene Sättigung der das Jod fest bindenden Substanz erzielt, so verhält sich die Leberlösung dem Jod gegenüber wie die Lösungen chemisch reinen Glykogenes. Ein Tropfen Jodlösung erzeugt die entsprechende Färbung, welche durch Erhitzen bis zu dem Farbenton abblasst, den die Controlprobe darbietet. Es tritt also beim Kochen der Jodglykogenlösung keine vollkommene Entfärbung mehr ein, und stets kehrt beim Abkühlen die ursprüngliche kräftige Röthung wieder zurück. —

Es erscheint auf den ersten Blick auffallend, dass diese lockere Jodglykogenverbindung zu Stande kommen kann, wenn neben dem Glykogen ein das Jod fest bindender Stoff vorhanden ist.

Ist die Menge des fest bindenden Stoffes gross neben einer kleinen Glykogenmenge, beobachtet man thatsächlich, wie bereits erwähnt, die sofortige Entfärbung der zugesetzten Jodlösung. —

Ist aber das Glykogen in verhältnissmässig grösserer Menge vorhanden, so tritt die rothbraune Jodreaction ein, gerade so wie ein Tropfen Silberlösung ein Lösungsgemenge von Chromat und Chlorid roth macht, obwohl auch hier die Entfärbung sich dann allmählich vollzieht, weil die stärkeren Affinitäten des Chlors auf Kosten der schwächeren der Chromsäure sich sättigen. Vielleicht handelt es sich auch bei der Störung der Jodglykogenreaction um mehr als einen einzigen Atomencomplex, der das Jod fest bindet, so dass noch secundäre Reactionen in Betracht kommen.

Es ist nun die Frage, ob sich die das Jod bindende Substanz nicht vom Glykogen trennen lasse.

Man nimmt auf 100 ccm der unreinen Glykogenlösung, die man auf 3 % KOH + 10 % JK gebracht hat, 50 ccm Alkohol von 96 % Tr., filtrirt durch schwedisches Filter, wäscht zuerst mit einer Mischung von einem Vol. wässriger Lösung von 3 % KOH und 10 % JK + $^1/_2$ Vol. Alkohol von 96 % Tr., darauf mit Alkohol von 66 % mehrmals, endlich mit Alkohol von 99,8 %.

Nach Abfluss des Alkohols löst man mit Wasser, verjagt den Alkohol auf dem Wasserbad und neutralisirt die abgekühlte Lösung mit Essigsäure. **Jetzt ist der das Jod fest bindende Körper verschwunden.** Jetzt kann durch Erhitzen der rothen Jodglykogenlösung kein vollkommenes Verschwinden durch selbst langes und wiederholtes Kochen mehr hervorgerufen werden, d. h. die Jod-

glykogenreaction verhält sich in jeder Beziehung so, wie ich es für reine Glykogenlösungen beschrieben habe.

Die Reinigung nach Brücke-Külz führt auch zum Ziel. Die mit Salzsäure und Kaliumquecksilberjodid versetzte Glykogenlösung wird mehrmals durch ein schwedisches Filter filtrirt und aus dem Filtrat dann in bekannter Weise das Glykogen isolirt.

Verfehlen will ich nicht, hervorzuheben, dass man bei der Reinigung des Glykogenes nach den beiden Methoden niemals versäumen soll, durch Alkohol von 66% Tr. aus dem gefällten Glykogen das Jodkalium beziehungsweise das Kaliumquecksilberjodid und die Salzsäure auszuwaschen.

Mit Rücksicht auf die Entfärbung, welche der das Jod fest bindende Körper in Glykogenlösungen hervorbringt, muss noch hervorgehoben werden, dass diese Entfärbung im strengsten Sinne des Wortes sich um so weniger absolut vollständig vollzieht, je näher man nach Zusatz grösserer Jodmengen dem Sättigungspunkte kommt. Die Lösung behält dann selbst bei wiederholtem Kochen einen schwachen Stich in's Röthliche, der besonders gegen einen weissen Hintergrund betrachtet einer schwachen Glykogenjodreaction ähnelt. Dass es sich aber nicht um diese handelt, erkennt man daran, dass die Abkühlung der Lösung nach dem Erhitzen keine Spur einer Wiederkehr der stärkeren Röthung bedingt, und dass erneutes Erhitzen keine Entfärbung erzeugt. Der Zusatz einer Spur Jod bewirkt augenblicklich die dunkle Röthung, welche beim Kochen wieder nicht ganz vollständig, sondern nur bis zu dem genannten schwach gelbröthlichen Ton entfärbt wird. Beim Abkühlen erscheint die stark rothe Farbe auf's Neue.

Der das Jod fest bindende Körper hat also auch eine röthliche Farbe, wesshalb Organextracte, welche kein Glykogen oder nur Spuren desselben enthalten, leicht zu Täuschungen führen. Unter steter Benutzung der Controlprobe muss festgestellt werden, dass beim Erhitzen die röthliche Farbe sich nicht nur umändert, sondern auch, dass sie beim Abkühlen wiederkehrt. Wünschenswerth bleibt dann immer die Reinigung des Glykogenes mit Hülfe der Jodkalium-Kalimethode oder doch die Sättigung des das Jod fest bindenden Körpers vor Anstellung der definitiven Jodglykogenreaction.

Nach Claude Bernard[1]) liefern Muskeln, die lange unthätig waren, ein Glykogen, welches sich wie Amylon mit Jod blau färbt.

Eine andere Farbenreaction zur Erkennung des Glykogenes beschreibt Axenfeld (Chemisches Centralblatt 1886 S. 388). Das

---

1) Claude Bernard, Leçons sur le Diabète p. 553. 1877.

Glykogen liefert, mit einem Tropfen concentrirter Ameisensäure und einigen Tropfen einer 0,001 %igen Goldchloridlösung versetzt, eine dichroitische, röthlich und blau schimmernde Lösung.

Was nun die Löslichkeit des Glykogenes betrifft, so wird gewöhnlich angenommen, dass es in Wasser mit Opalescenz löslich sei. Mme Gatin-Gružewska[1]) beobachtete aber, dass beim Stehen von etwas concentrirteren Glykogenlösungen allmählich ein Satz sich abscheidet, der beim Erschüttern der Flüssigkeit stärker Licht brechende Wellen erzeugt. Mme Gatin-Gružewska ermittelte genauer die Concentrationsänderungen in Röhren ruhig und verschlossen stehender Glykogenlösungen, die von 0,480% bis 7,724% in Concentration verschieden waren. Sogar bei den verdünnten Lösungen werden die tieferen Schichten allmählich concentrirter, die oberen verdünnter. Das Genauere ergibt die von Mme Gatin-Gružewska veröffentlichte Tabelle (S. 23).

Die soeben beschriebene Concentrationsänderung macht den Eindruck, als sei, wie öfters sogar schon von Cl. Bernard vermuthet worden ist, das Glykogen thatsächlich in dem Wasser nicht gelöst.

Es ist desshalb erstaunlich interessant, dass man nach der Entdeckung von E. Raehlmann[2]), die in einer wässrigen Lösung befindlichen Glykogentheilchen mit Hülfe der ultramikroskopischen Beobachtung sehen kann. Es handelt sich nicht darum, dass bisher unerreichte Vergrösserungen angewandt werden. Wie in der Luft die sonst unsichtbaren Staubtheilchen, wenn ein Lichtstrahl in ein dunkles Zimmer fällt, sichtbar werden, so ist es auch, wenn man die opalescirende Glykogenlösung mit Licht, das ungefähr senkrecht auf die optische Axe des Mikroskops in die Lösung dringt, beleuchtet. Bei millionenfacher Verdünnung erscheinen dann Körnchen von gleicher Grösse, die unter 0,000 005 mm sind und nach Zusatz von Diastase unter allmählicher Verkleinerung verschwinden.

Diese merkwürdigen Thatsachen sprechen dafür, dass das Glykogen im Wasser nicht gelöst ist. Doch dürfte das nicht allgemein zugegeben werden, weil es sich hier um einen Körper von erstaunlich hohem Moleculargewicht handelt, so dass die sichtbaren Theilchen vielleicht die wirklichen Molecüle sind. Dagegen spricht, dass Madame Gatin-Gružewska bei ultramikroskopischer Nachprüfung der Angaben von Raehlmann die einzelnen Glykogentheilchen von verschiedener Grösse sah und daraus schliesst, dass es sich um Molecularcomplexe handelt. Diese Thatsache verdanke ich einer mündlichen Mittheilung der Madame Gatin-Gružewska.

1) Mme Gatin-Gružewska, Pflüger's Archiv Bd. 102. S. 583. 1904.
2) E. Raehlmann, Zeitschrift für ärztliche Fortbildung. 1904. Nr. 5.

	Versuche	Oben			Differenz in Proc.	Zeit in Stunden	Unten			Procentige Aenderung der Concentration
		Glykogenlösungen in g	Trockengewicht in g	Glykogengehalt in Proc.			Glykogenlösungen in g	Trockengewicht in g	Glykogengehalt in Proc.	
Im Vacuum getrocknetes Glykogen	1.	5,1523	0,398	7,724	**0,406**	22	5,1595	0,4195	8,130	100 : 105
	2.	5,174	0,3075	5,942	**0,545**	27	5,1865	0,3365	6,487	100 : 109
Mehrere Mal abgedampftes und bei 100° C. getrocknetes Glykogen	3.	5,0337	0,1165	2,314	**0,017**	28	5,0185	0,117	2,331	100 : 100,7
	4.	5,005	0,026	0,519	**0,001**	48	4,899	0,0255	0,520	100 : 100,19
Im Vacuum über Chlorcalcium getrocknetes Glykogen	5.	5,0125	0,0455	0,907	**0,384**	48	5,032	0,065	1,291	100 : 142
	6.	5,047	0,095	1,882	**0,033**	24	5,0117	0,096	1,915	100 : 101,7
	7.	5,033	0,095	1,887	**0,040**	96	4,9035	0,095	1,937	100 : 102
	8.	4,982	0,0915	1,836	**0,108**	120	5,0655	0,0975	1,944	100 : 105
	9.	4,998	0,024	0,480	**0,032**	24	4,9785	0,0255	0,512	100 : 106,6
	10.	4,975	0,024	0,482	**0,026**	120	5,0165	0,0255	0,508	100 : 105,3

Es war nun von Wichtigkeit, die Diffusibilität der wässrigen Glykogenlösung festzustellen. Madame Gatin-Gružewska[1]) berichtet über ihre mit grösster Sorgfalt angestellten Versuche folgendermaassen:

„Wenn man das Glykogen in Diffusionshülsen giesst, so kann „man sich überzeugen, dass nach einigen Tagen Glykogen in das „umgebende Wasser übergegangen ist. Zwölf auf ihre Intactheit ge„prüfte Diffundirzellen aus Pergamentpapier wurden am Rande sorg„fältig paraffinirt und mit Glykogenlösungen von verschiedener Con„centration bis zur Hälfte gefüllt. Diese wurden dann in kleine „Gläser, die bis zur gleichen Höhe Wasser enthielten, gestellt. In „jede Glykogenlösung wurde ein kleiner Thymolkrystall gethan. „Nach vier bis fünf Tagen wurde das Wasser aus jedem Glase, bis „auf 2—3 ccm abgedampft, in ein Reagenzgläschen gegossen. In ein „anderes Reagenzgläschen wurden genau so viel Kubikcentimeter „Wasser gethan.

„Mit einer starken Jodlösung beschickte ich tropfenweise alle „beide Gläser. Die Jodreaction war schwach, aber immer deutlich „zu sehen. Das Reagenzgläschen wurde dann mit Alkohol gefüllt, „und am anderen Tage zeigte sich ein feiner Niederschlag von „Glykogen. Diese zwölf Versuche sowie auch einer, zu dem grosse „Mengen Glykogen in einem Sack aus Pergament angewendet wurden, „gaben mir immer nur Spuren von Glykogen, die durch das „Pergament gegangen waren.

„Diese Ergebnisse kann man sich auf zwei Weisen deuten: Ent„weder ist das Glykogen spurweise im Wasser löslich und kann in „minimalen Mengen diffundiren; oder es müssen sich in dem Perga„ment grössere Poren befinden, durch welche mit Wasser erweichte „Glykogentheilchen hindurchschlüpfen können.“

Von besonderer Wichtigkeit ist ferner das Verhalten der sogenannten wässrigen Glykogenlösungen gegen Alkohol, der ja immer zur Fällung des Glykogens benutzt worden ist. Madame Gatin-Gružewska hat mit ihren Lösungen absolut reinen Glykogenes den Gegenstand untersucht und berichtet darüber:

„Wenn man einer beliebig concentrirten Glykogenlösung so viel „Alkohol zusetzt, dass die erste Trübung erscheint, dann dieselbe „mit einigen Tropfen Wasser zum Verschwinden bringt und noch „einen kleinen Ueberschuss Wasser zugibt, so kann solche Lösung „Tage lang im Laboratorium stehen, ohne je eine Trübung zu zeigen. „Stellt man sie aber in den Eisschrank bei 0°, so erscheint schon

1) Mme Gatin-Gružewska, Pflüger's Archiv Bd. 102 S. 583. 1904.

„nach kurzer Zeit eine milchige Trübung, die dann allmählich „sich zu Boden setzt. Wenn man das Gefäss wieder in Zimmer„temperatur bringt, verschwinden die Trübung und der Niederschlag „in kurzer Zeit.

„Nimmt man einige Kubikcentimeter einer beliebig starken „Glykogenlösung in ein Reagenzgläschen und giesst ihr tropfenweise „96 %igen Alkohol zu, so gibt es einen Moment, wo die Lösung sich „milchig trübt und das Glykogen deutlich, flockenartig sich aus„scheidet. Zieht man das Reagenzgläschen durch die Flamme eines „Bunsen-Brenners, oder hält man es, wenn die Lösung dünn ist, „einen Augenblick in der Hand, so verschwindet sofort der Nieder„schlag oder die Trübung, und die Lösung wird durchsichtig. Giesst „man auf das Reagenzgläschen kaltes Wasser, so erscheint momentan „der weisse Niederschlag wieder. Diese Erscheinung sieht be„sonders charakteristisch aus, wenn die Lösung sehr concentrirt „ist; es bildet sich dann ein dicker Klumpen von Glykogen, der „momentan in der Flamme der Lampe oder im heissen Wasserbade „verschwindet."

„Ich habe auch versucht, zu bestimmen, in welcher Beziehung „die Concentrationen der Glykogenlösungen zu dem Quantum des „zur gänzlichen Ausfällung nöthigen Alkohols stehen. Als Kriterium „der gänzlichen Ausfällung des Glykogenes habe ich den Zeitpunkt, „in welchem der Niederschlag gänzlich ausgeschieden wird und „momentan durch die Wärme aufgelöst werden kann, genommen.

„Zur besseren Uebersicht gebe ich hier einige annähernde „Zahlen.

„Die Versuche wurden mit ganz reinem Glykogen und bei der „Temperatur von 18—20° C. gemacht. Selbstverständlich, dass für „ein unreines Glykogen und andere Temperaturen andere Mengen „Alkohol nöthig werden. Die Glykogenlösungen wurden mit einem „kleinen Maasscylinder gemessen und der 96 %ige Alkohol aus einer „Bürette tropfenweise zugefügt. Von jeder Lösung waren 3 ccm „genommen.

3 ccm von 24,8 %iger Lösung brauchten 1,7 ccm 96 %igen Alkohols
3 „ „ 12,4 %iger „ „ 2,2 „ 96 %igen „
3 „ „ 6,2 %iger „ „ 2,7 „ 96 %igen „
3 „ „ 1 %iger „ „ ungefähr 33 ccm 96 %igen Alkohols.

„Man ersieht daraus, dass bei der Fällung des Glykogenes mit „Alkohols nicht nur die Reinheit des Präparates im Spiele ist, sondern „dass auch die Concentrationen und die Temperatur mitsprechen."

Nun hatte bereits Eduard Külz[1]) gefunden, dass die Fällbarkeit der wässrigen Glykogenlösungen durch Alkohol in ausserordentlicher Weise durch Salze beeinflusst wird. Je reiner die Glykogenlösung ist, desto grössere Alkoholmengen sind zur Fällung nöthig. Külz berichtet, dass Lösungen chemisch reinen Glykogenes selbst durch das 4—5 fache Volum absoluten Alkohols noch nicht gefällt werden. Es genügte ein Zusatz von wenigen Milligrammen Kochsalz, um die Fällbarkeit herzustellen.

Die wässrigen Lösungen des Glykogens werden gefällt durch grössere Mengen von Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Gerbsäure, Phosphorwolframsäure, Bleioxyd-Natron, Zinnoxydul-Natron, Magnesiumsulfat, Ammoniumsulfat[2]). Ammoniakalischer Bleiessig fällt nach Bizio[3]) ein Bleisalz; gesättigtes Baryt- oder Kalkwasser fällen die entsprechenden Verbindungen von Baryum- und Calciumglykogenat[2]); concentrirte Eisenchloridlösung liefert nach Nasse auf Alkalizusatz eine Verbindung von Eisenoxyd-Glykogen. — Schützenberger[4]) stellte ein Triacetat, Panormoff[5]) ein Dibenzoat des Glykogenes dar. Auch Wedensky[6]) hat Benzoate dargestellt. Berichtet wird ausserdem über Nitroverbindungen[7]) und über eine krystallisirbare Sulfosäure des Glykogenes (Anderlini[8]).

Nach Pelouze[9]) wird das Glykogen durch verdünnte Salpetersäure zu Oxalsäure und nach Chittenden[10]) durch Brom zu d-Glukonsäure oxydirt.

Das Glykogen reducirt nicht die Fehling'sche Lösung, gibt kein Osazon und wird durch Hefe nicht vergohren. Auch soll das Hefen-Invertin auf Glykogen keine Wirkung äussern.

Die wässrigen Lösungen des gewöhnlichen, nicht ganz reinen Glykogenes werden durch Alkohol in amorphen Krümeln und Schollen gefällt.

Wenn man aber wässrige Lösungen absolut chemisch reinen Glykogenes zur Verfügung hat, so ergeben sich, wie Madame Gatin-Gruževska[11]) entdeckte, bei Fällung mit Alkohol höchst

---

1) E. Külz, Berliner chemische Berichte Bd. 15 S. 1300. 1882. — Zeitschrift f. Biologie Bd. 22 S. 161. 1886.

2) Nasse, Pflüger's Archiv Bd. 37 S. 582 und Bd. 41 S. 505.

3) Bizio, Bulletin de la société chimique vol. 28 p. 442.

4) Schützenberger, Liebig's Annalen d. Chemie Bd. 160 S. 80.

5) Panormoff, Chemisches Centralblatt 1891 Bd. 2 S. 854.

6) Wedensky, Berl. Chem. Berichte Bd. 13 S. 122. 1880.

7) Lustgarten, Monatshefte für Chemie Bd. 2 S. 626.

8) Anderlini, Chemisches Centralblatt 1888 S. 451.

9) Pelonze, Compt. rend. t. 44 p. 1321.

10) Chittenden, Liebig's Annalen Bd. 182 S. 206.

11) Mme Gatin-Gruževska, Pflüger's Arch. Bd. 102 S. 587.

eigenthümliche Präcipitationserscheinungen. Man sieht feingranulirte Stäbe und Kugeln, die durch scharfe Conturen begrenzt sind. Madame Gatin-Gružewska erinnert daran, dass Bütschli[1]) auch schon charakteristische Fällungsformen bei sehr verdünnten Lösungen colloidaler Substanzen beobachtet hat. Es handelt sich bei Bütschli um Tröpfchen und Vereinigung solcher zu fadenartigen bis verzweigten Verbänden und umfangreichen Netzwerken. Unter den Präcipitationserscheinungen der Madame Gatin-Gružewska kommen aber auch starre Prismen vor, die ganz den Eindruck von Krystallen machen, wie ich aus eigener Anschauung bezeugen kann. Da es aber bisher nicht gelungen ist, dieselben in grösserer Menge darzustellen, um sie analysiren zu können, muss das Urtheil über ihre Natur noch verschoben werden.

Glykogen kann mit starker Kalilauge[2]) gekocht werden, ohne dass es sich zersetzt, während schwache Lauge es angreift[3]). Dahingegen ist Glykogen gegen Säuren sehr empfindlich. Durch Salzsäure wird Glykogen in Traubenzucker übergeführt. Die günstigste Anordnung besteht im Kochen mit Salzsäure von 2,2 % während 3 Stunden. Man erhält aber nur 97 % der theoretischen Menge Zucker. Es ist also das Gewicht des durch Inversion erhaltenen Zuckers mit 0,927 zu multipliciren, um den richtigen Werth für das Glykogen zu finden[4]).

Bei kurz dauernder Behandlung des Glykogens mit verdünnten Mineralsäuren verschwindet allmählich die Fähigkeit, durch Jod gefärbt zu werden (Achrooglykogen), und ebenso nimmt die Löslichkeit in Alkohol bedeutend zu[5]). So wird nach Chr. Trebb das Glykogen aus einer alkoholischen Lösung von 55 % vollkommen gefällt, während das Achrooglykogen 90 % bedarf. Man nennt diese aus dem Glykogen durch verdünnte Säuren entstehenden, durch Alkohol fällbaren und noch immer der Formel $(C_6H_{10}O_5)x$ genügenden Derivate des Glykogenes Dextrine.

Bei längerer Einwirkung der verdünnten Säuren entstehen dann durch Alkohol nicht mehr fällbare Körper: Maltose und Isomaltose und endlich aus diesen Dextrose. Man nimmt an, dass diese Reihen von Umsetzungen auf Hydrolyse beruhen.

Bei der Einwirkung des Enzyms der Leber oder des Blutes wird Glykogen in dieser Weise hydrolysirt bis zu dem Endproducte

---

1) Bütschli, Untersuchungen über Structuren 1898.
2) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 92 S. 81. 1902.
3) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 93 S. 77. 1902.
4) J. Nerking, Pflüger's Archiv Bd. 85 S. 329. 1901.
5) Christine Tebb, Journal of Physiology vol. 22 S. 423. 1897—1898.

der Dextrose. Die Malzdiastase, sowie das diastatische Enzym des Mundspeichels und des Bauchspeichels führen aber das Glykogen nur bis zur Maltose und Isomaltose; es entsteht nur wenig Dextrose[1].

Die Verwandlung des Glykogenes in Dextrine geschieht schon durch sehr verdünnte Säuren, wie Milchsäure von 1 % beim Kochen, ja sogar bei mehrere Wochen fortgesetzter Erhitzung der Glykogenlösung in Wasser[2]. Diese gibt sich dadurch zu erkennen, dass das Glykogen in Weingeist, obwohl er Chlornatrium enthält, viel löslicher geworden ist. Durch diese Verwandlung ändert sich aber die durch Inversion zu erhaltende Menge Zucker in keiner Weise. Glykogen wird wie Stärke auch von Citronensäure in Dextrin verwandelt[3], aber nicht invertirt; obwohl Citronensäure den Rohrzucker invertirt.

Diese Glykogendextrine sind nun angreifbar für Kalilauge geworden und werden durch sie, wie F. W. Pavy[4] zuerst erkannte, zersetzt. Das nach Brücke-Külz dargestellte Glykogen ist durch Kalilauge zersetzbar, weil es offenbar ein Dextrin ist oder Dextrin enthält.

Die dem Zucker näher stehenden Dextrine sollen die Fehling'sche Lösung reduciren. Die Untersuchungen von Musculus und v. Mering[5] lassen keinen Zweifel, dass sowohl Stärke als Glykogen durch die Einwirkung der Enzyme der Verdauungswerkzeuge Dextrine liefern, deren Lösungen mit Hefe nicht gähren, aber die Fehling'sche Lösung kräftig reduciren. Im „Allgemeinen kann man sagen, dass Dextrin um so stärker reducirt, je weiter die Umwandlung der Stärke durch Ferment vorgeschritten ist" (Musculus und v. Mering). Scheibler und Mittelmeier[6] zeigten, dass

1) Claude Bernard, Compt. rend. t. 85 p. 519. 1877. — Musculus und v. Mering, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 2 S. 403. 1876. — Eduard Külz, Pflüger's Archiv Bd. 24 S. 57. 1881. — Bial, Pflüger's Archiv Bd. 52 S. 137. 1892. — Seegen, Pflüger's Archiv Bd. 19 S. 106. 1879. — R. A. Young, Journ. of Physiol. vol. 21 u. 22 p. 401. 1897—1898. — Chr. Tebb, Journal of Physiol. vol. 22 p. 423. 1897—1898.

2) J. Nerking, Pflüger's Archiv Bd. 88 S. 1. 1901.

3) F. W. Pavy, The Physiology of the Carbohydrates p. 93. 1894. — J. Nerking, Pflüger's Archiv Bd. 85 S. 327. 1901.

4) F. W. Pavy, The Physiology of the Carbohydrates p. 151. 1894. — E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 93 S. 77. 1902. — v. Vintschgau und Dietl, Pflüger's Archiv Bd. 13 S. 253. 1876, u. Bd. 17 S. 154. 1878. — Richard Külz, Zeitschr. f. Biol. Bd. 22 S. 161. 1886.

5) Musculus und v. Mering, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 2 S. 403. 1878—1879.

6) Scheibler und Mittelmeier, Berichte der deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 23 S. 3060. 1890.

die reducirenden Dextrine mit Phenylhydrazin sich zu Verbindungen vereinigen, welche durch Alkohol ausgefällt werden und beim Erwärmen Osazone bilden.

Darstellung des Glykogenes. Da August Kekule nicht genauer angegeben, wie er sein Präparat, das zur Elementaranalyse diente, gereinigt hat, müssen wir uns an das von J. Nerking eingeschlagene Verfahren halten, obwohl ich glaube, dass einfacher vorgegangen werden kann. Durch die Elementaranalyse hat Nerking den Beweis für die Reinheit seines Glykogenes geliefert[1].

Der Brei frischen Pferdefleisches wurde 6 Stunden mit Wasser ausgekocht, abfiltrirt, eingeengt, abgekühlt, abfiltrirt, auf 3 % KOH und 10 % JK gebracht, mit einem halben Volum Alkohol gefällt. Nach 2 Stunden das gefällte Glykogen abfiltrirt, zuerst mit alkoholisch-alkalischer Jodkaliumlösung (einer Mischung von einer wässrigen Lösung, die 3 % KOH + 10 % JK enthält, mit einem halben Volum Alkohol von 96 % Tr.), dann mit 66 %igem salzhaltigem Alkohol gewaschen. —

Darauf wurde das Glykogen gelöst, auf 3 % KOH und 10 % JK gebracht und mit ½ Volumen Alkohol gefällt. Dies wurde vier Mal wiederholt.

Zum fünften Mal wurde das Glykogen aus der wässrigen Lösung allein mit Alkohol gefällt. Die Fällung wurde wieder abfiltrirt, ausgewaschen erst mit alkoholisch-alkalischer Jodkaliumlösung, dann mit 66 %igem salzhaltigem Alkohol, dann mehrmals mit absolutem Alkohol, dann mehrmals mit säurefreiem Aether. Zur Entfernung der noch anhaftenden Mineralsubstanzen wird das Glykogen abermals in Wasser gelöst, mit Essigsäure versetzt und mit Alkohol gefällt. Diese Lösung und Fällung wird wiederholt, und zwar mehrmals. Das nunmehr erhaltene Glykogen ist aschefrei, enthält aber noch eine Spur Stickstoff. Das Präparat Nerking's ergab einen Gehalt von 0,026 % Stickstoff. Reiner war bis dahin kein Glykogen dargestellt worden. Auch ergab die Verbrennung Zahlen, welche mit denen von August Kekule übereinstimmen und der Formel $(C_6H_{10}O_5)n$ entsprechen.

Madame Gatin-Gružewska hat die Methoden noch weiter verbessert und ist so zu einem absolut reinen Glykogen gelangt. Mühsam zwar und äusserst kostspielig ist der Weg, aber wir besitzen gegenwärtig keinen besseren.

Zuerst ist zu beachten, dass man nach den Untersuchungen von

---

1) J. Nerking, Pflüger's Archiv Bd. 85 S. 321. 1901.

B. Schöndorff[1]) Hunde so auf Glykogen mästen kann, dass die Trockensubstanz der Leber zu ungefähr 2/3 aus Glykogen besteht. Desshalb sind bei der Extraction gleich vom Anfange an die neben dem Glykogen in Lösung gehenden Stoffe relativ von sehr geringem Betrag. Die Glykogenmästung wird in der Weise erzielt, dass der Hund von 6 bis 8 kg, nachdem er acht Tage gehungert hat, erhält während der ersten drei Tage nach Abschluss der Hungerperiode pro die

200 g Fleisch,
100 g Reis,
100 g Kartoffeln.

Darauf erhält der Hund während vier Tagen zu diesem Futter eine Zulage von 150 bis 200 g Rohrzucker und am Abend vor dem Tage, wo am Morgen die Tödtung stattfinden soll, nochmals eine reichliche solche Mahlzeit.

Nachdem die Leber mit der Fleischhackmaschine in einen halbflüssigen Brei verwandelt ist, trägt man denselben in einen mit siedendem Wasser gefüllten Kolben ein: 100 g Leber auf 200 ccm Wasser. Nachdem 5 bis 6 Stunden auf dem kochenden Wasserbade erhitzt wurde, wird der abgekühlte Auszug erst durch Glaswolle, dann durch Papier filtrirt.

Das durchsichtige Filtrat wird nun nach der Pflüger-Nerking'schen Methode[2]) behandelt. Auf

800 ccm Lösung
80 g JK
40 ccm Lauge von 60 % KOH
400 ccm Alkohol von 96 % Tr.

Nachdem das Glykogen sich abgesetzt hat, saugt man die klare Flüssigkeit ab, filtrirt durch ein schwedisches Filter und wäscht das Glykogen mit folgender Lösung zwei Mal:

1000 ccm Wasser
100 g JK
50 ccm Lauge von 60 % KOH
500 ccm Alkohol von 96 % Tr.

Hierauf wird das Glykogen zwei Mal mit 66 %igem und zwei Mal mit 96 %igem Alkohol gewaschen.

Nunmehr wird das Glykogen auf dem Filter wieder mit abgekochtem heissem Wasser aufgelöst und abermals mit JK, KOH und Alkohol genau so, wie eben beschrieben, gefällt und gereinigt.

---

1) B. Schöndorff, Pflüger's Archiv Bd. 99 S. 201. 1903.
2) Pflüger und Nerking, Pflüger's Archiv Bd. 76 S. 531. 1899.

Um das Präparat von JK und KOH zu reinigen, wird dasselbe wieder in Wasser gelöst und nun mit einem Volum 96 %igen Alkohols gefällt, abfiltrirt, mit 66 %igem und 96 %igem Alkohol gewaschen.

In diesem Stadium gibt das Präparat mit Kaliumquecksilberjodid und Salzsäure schon keine Spur von Trübung mehr. Da aber Nerking[1]), der sich dieser Methode zur Reinigung seines Glykogens bediente, in seinem Präparate noch 0,026 % Stickstoff gefunden hat, so wurde das Glykogen nach Claude Bernard mit KOH behandelt. Denn so lässt sich, wie August Kekule bezeugt hat, der Stickstoff vollkommen beseitigen. Demgemäss wurde das Glykogen nunmehr in einer kleinen Menge Lauge von 30 % KOH (die beste Marke von Merck 1 a) eine Stunde lang in einem Kolben auf dem kochenden Wasserbade erhitzt. Nach Abkühlung wird die Lösung mit einem gleichen Volum Wasser versetzt, also auf 15 % KOH gebracht und mit 1 Volum Alkohol von 96 % gefällt.

Nach Filtration durch ein gut gewaschenes Filter wird der Niederschlag gewaschen mit einer Mischung von

1 Volum KOH von 15 %
1 „ Alkohol von 96 %.

Dann zwei Mal mit 66 %igem, 96 %igem und schliesslich mit absolutem Alkohol und endlich mit Aether.

Jetzt folgt eine ganze Reihe von 5 bis 6 Fällungen mit einem, höchsens zwei Volumina Alkohol, welche den Zweck haben, das Präparat von KOH zu reinigen. Durch einige Tropfen Phenolphthaleïn oder noch besser durch Rosolsäure überzeugt man sich, ob noch Spuren von KOH in dem abgetropften Alkohol sind.

Zur Beseitigung der dem Glykogen noch anhaftenden Mineralbestandtheile behandelt man die wässrige Lösung mit einer kleinen Menge Essigsäure, fällt mit einem Volum 96 %igen Alkohols, saugt die Flüssigkeit vom Niederschlage ab, filtrirt und wäscht das Glykogen mit Alkohol, wie oben beschrieben.

Diese Reinigung mit Essigsäure geschieht drei Mal.

Das Glykogen wird hierauf zur Entfernung der Essigsäure 3 bis 4 Mal mit Alkohol gefällt, zuletzt mit absolut säurefreiem Alkohol. Weil das Glykogen mit zunehmender Reinheit immer schwieriger durch Alkohol gefällt wird, muss man nicht zu verdünnte wässrige Lösungen anwenden. Zur Erzielung der Vollständigkeit der Ausfällung ist Chlornatrium natürlich ausgeschlossen. Man verwendet ein wenig Aether.

---

1) J. Nerking, Pflüger's Archiv Bd. 85 S. 320. 1901.

Nach den beschriebenen 16 bis 18 Fällungen wird das schneeweisse Präparat zwei Tage constant mit absolutem Alkohol in folgender Weise gewaschen: Man verschliesst das Abflussrohr des Trichters mit einem Gummischlauch und einer Klemme, giesst Alkohol auf das Glykogen und lässt denselben nach einigen Stunden abfliessen.

Auf dieselbe Weise wird das Glykogen mit Aether drei Tage lang gewaschen, bis es endlich auf dem Filter in Stücke zerfällt.

Das Glykogen wird dann über Chlorcalcium oder Phosphorsäureanhydrid in einen Exsiccator gestellt, den man evacuirt.

So lässt sich nach Madame Gatin-Gružewska das Glykogen Monate lang aufbewahren. Eine Temperatur von 100° C. brachte das Glykogen in höchstens zwei Tagen auf constantes Gewicht. Es kann so Wochen lang im Trockenschrank bei 100° C. stehen, ohne seine weisse Farbe zu verlieren; aber es gibt schwächere Jodreaction, und seine Lösungen haben schwächere Opalescenz.

Bemerkenswerth ist, dass nach den Erfahrungen von Madame Gatin-Gružewska das Glykogen nicht über Schwefelsäure im Exsiccator getrocknet werden darf. Denn das Glykogen stäubt sehr leicht, so dass in die Schwefelsäure fallende Theilchen eine Entwicklung von schwefliger Säure veranlassen, welche, wegen ihrer Flüchtigkeit dann mit dem Glykogen in Berührung tretend, Zersetzung desselben veranlasst, wodurch verschiedene Irrthümer schon entstanden sind, wie Madame Gatin-Gružewska richtig hervorhebt.

Es soll jetzt unsere Aufgabe sein, die verschiedenen Methoden zu untersuchen, mit deren Hülfe das Glykogen bisher bestimmt worden ist.

Die Ausziehung des Glykogenes der Organe mit siedendem Wasser.

Wenn man das Glykogen aus den in einen Brei verwandelten Organen mit siedendem Wasser auszieht und dieses Verfahren oft wiederholt, so erhält man schliesslich Auszüge, die **keine Spur** von Glykogen mehr zu enthalten scheinen.

Der erschöpfte Organbrei schliesst aber trotzdem noch reichliche Mengen von Glykogen ein. Diese können am leichtesten erhalten werden, wenn man den Organbrei in siedender Kalilauge löst und dann aus der Lösung das Glykogen durch eine der noch zu beschreibenden Methoden abscheidet.

Die bis jetzt bekannt gewordenen Thatsachen sprachen dafür, dass in den Organen **zwei Arten von Glykogen** enthalten sind, von denen **die eine Art** durch **siedendes Wasser ausziehbar** ist, **die andere Art** aber **nicht.**

Richard Külz[1]) berichtete 1886, dass nach „anhaltender energischer Extraction des Muskels mit Wasser im Dampftopfe unter Umständen noch etwa 25 % der Gesammtmenge des Glykogenes im Fleischrückstande verbleiben, die man erst mit Hülfe der Kalimethode gewinnen kann".

R. Külz hat die zwei Arten von Glykogen hierdurch nicht bewiesen, weil er zu zeigen versäumte, dass eine beträchtliche Verlängerung der Kochdauer mit Wasser nicht die Gewinnung von mehr Glykogen ermöglicht. Die Behauptung, dass ein Theil des Glykogenes nicht durch kochendes Wasser, sondern nur durch Kalilauge ausziehbar ist, tritt noch öfter auf. So bei F. W. Pavy[2]), bei A. Panormow[3]), bei Cavazzani[4]), bei Austin[5]).

Am eingehendsten ist die Frage durch Dr. J. Nerking untersucht worden. Nerking hat 745 g der zerkleinerten Leber vom Kalbe 18 Mal je 24 Stunden mit immer frischen Wassermengen auskochen müssen, obwohl er nach jeder Auskochung den ausgepressten Brei immer auf's Neue pulverisirte. Der 18. Auszug ergab nach Abscheidung der Eiweissstoffe mit Brücke's Reagenz und Versetzen mit dem doppelten Volumen 96 %igen Alkohols keine Spur von Trübung mehr, selbst nach dreitägigem Stehen nicht. Trotzdem wurde das ausgepresste und auf dem Wasserbad getrocknete Pulver nochmals mit 1000 ccm Wasser in der Porzellanschale über freier Flamme 3/4 Stunden ausgekocht, aber mit vollkommen negativem Erfolg. Darnach wurde das Pulver auf dem Wasserbad getrocknet und mit Kalilauge von 1 % bis zur Lösung erhitzt, was 2 Stunden in Anspruch nahm. Aus dieser Lösung konnten erhebliche Mengen von Glykogen gefällt werden, die durch Kochen mit verdünnter Salzsäure in Zucker übergeführt wurden, welcher gravimetrisch bestimmt wurde. Es ergab sich, dass 24,9 % der Gesammtmenge des Glykogenes nicht durch Wasser, nur durch Kalilauge ausziehbar waren. Die absolute Menge der 24,9 % war 1,8572 g Glykogen in dem gesammten ausgekochten Rückstande.

---

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 22 S. 194. 1886.

2) F. W. Pavy, Phil. Trans. 1881. — The Physiology of the Carbohydrates S. 122. 1894.

3) Panormow, Gazeta lekarska 1887 (Nr. 12—19). Polnisch.

4) Cavazzani, Engelmann's Archiv 1898 S. 541.

5) Austin, Virchow's Archiv Bd. 150 S. 185. 1897.

In einem zweiten Versuche[1]), der genau auf dieselbe Weise und zwar auch mit Kalbsleber angestellt wurde, waren sogar 76,4 % erst durch Behandlung mit KOH, nicht durch Wasser ausziehbar. Durch blosses Auskochen mit Wasser erhielt man also nur den vierten Theil des in der Leber enthaltenen Glykogenes. Es ist demgemäss unter Umständen nicht wenig, sondern sehr viel Glykogen, von dem Nerking trotz feinster Pulverisirung durch Auskochen mit Wasser keine Spur mehr erhalten konnte.

Nerking dehnte seine Untersuchung auch auf die Muskeln aus und gibt folgende Uebersicht[2]) der erhaltenen Ergebnisse:

Material	Angewandte Menge in g	Durch Wasserextraction gewonnenes Glykogen in g	Durch Kaliaufschliessung erhaltenes Glykogen in g	Gesammtglykogen in %
Kalbfleisch	1000	3,8800	1,4688	0,5349
Kalbfleisch	1000	2,6535	1,3122	0,3966
Herzmuskel vom Hammel	200	0,5100	0,1014	0,3057

Material	Wasserlösliches Glykogen in %	Durch Kali aufgeschlossenes Glykogen in %	Menge d. wasserlöslichen Glykogenes in % der Gesammtglykogenmenge	Menge des durch Kali aufgeschlossenen Glykogenes in % der Gesammtglykogenmenge
Kalbfleisch	0,3880	0,1469	72,53	27,47
Kalbfleisch	0,2654	0,1312	66,92	33,08
Herzmuskel vom Hammel	0,2550	0,0507	83,42	16,58

Es ist folglich bewiesen, dass alle Untersuchungen, bei denen die Bestimmung des Glykogenes nur durch Ausziehen mit siedendem Wasser durchgeführt ist, keinen Werth haben. Auch die Vergleichung von Untersuchungen, die nach dieser Methode durchgeführt sind, kann nur trügerische Ergebnisse liefern. Zwei Lebern können gleichen Glykogengehalt haben, aber an Wasser beim Kochen sehr verschieden grosse Glykogenmengen abgeben.

Es bleibt nun aber die wichtige Frage zu beantworten, ob das Auskochen mit Wasser an sich keine Bedenken zulässt.

1) Pflüger's Archiv Bd. 81 S. 638. 1900.
2) Pflüger's Archiv Bd. 85 S. 318. 1901.

Ich habe gezeigt[1]), dass ein zwei bis drei Tage fortgesetztes Kochen einer wässrigen Glykogenlösung in Flaschen, die kein Alkali abgeben, einen nur kleinen — im Mittel 1% betragenden — Verlust an Glykogen ergibt, wenn dasselbe in üblicher Weise mit 2 Volumina Alkohol von 96% Tr. gefällt wird.

J. Nerking[2]), der diese Versuche erweiterte, prüfte den Einfluss, den längeres Kochen mit Wasser auf Glykogen ausübt. Das zu den Versuchen verwandte Glykogen war aus Pferdeleber durch blosse Wasserextraction gewonnen, vielmals gereinigt und nur in vacuo getrocknet.

Das Glykogen wurde mit kohlensäurefreiem Wasser auf dem Wasserbad erhitzt in Jenaer Glaskolben, welche fast kein Alkali abgeben. Die Glykogenlösung reagirte auf Lackmus vollkommen neutral. Zur Fällung nach Abschluss des Kochens wurden auf 1 Volumen Glykogenlösung 2,5 bis 3 Volumina Alkohol von 96 Vol.Proc. + ein wenig ClNa genommen, also beträchtlich mehr Alkohol, als man sonst anzuwenden pflegt. Das erhaltene Glykogen wurde invertirt und der erhaltene Zucker nach Pflüger's Kupferoxydulmethode bestimmt. Das Ergebniss ersieht man aus folgender Tabelle:

Angewandte Menge des Glykogenes in g	Dauer des Kochens mit Wasser in Tagen	Verlust an Glykogen in % der angewandten Menge
1,5759	8	2,405
1,5759	12	3,768
1,5759	14	4,810

Um zu entscheiden, ob das gesammte Kohlehydrat noch vorhanden und nur das durch Alkohol fällbare vermindert sei, oder ob schon eine weitergehende Zerstörung eingetreten, wurde ein Theil der gekochten Glykogenlösung eingeengt, invertirt und der Zucker bestimmt. Es stellte sich heraus, dass **selbst nach 14tägigem Auskochen der wässrigen Glykogenlösung das gesammte Kohlehydrat noch unverändert vorhanden ist. Die durch Alkohol fällbare Menge des Kohlehydrats hat sich aber nicht unbeträchtlich verringert.**

Die Nutzanwendung dieser Thatsachen auf die Ausziehung der Organe mit siedendem Wasser verlangt noch, zu beachten, dass der

1) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 75 S. 187. 1899.
2) J. Nerking, Pflüger's Archiv Bd. 88 S. 1. 1901.

wässrige Auszug der Organe sauer reagirt. Diese saure Reaction hat ihren Grund in sauren Phosphaten und sicher in Milchsäure.

Nerking bewies[1]), dass reine Glykogenlösungen, welche nur 0,1 % Milchsäure enthalten, durch 24 Stunden dauerndes Kochen einen Verlust von 13,64 % an durch Alkohol fällbarem Glykogen erfahren. 50 ccm einer Lösung von 1,0086 g Glykogen wurden mit 350 ccm einer Milchsäurelösung von 0,1 % 24 Stunden im Wasserbad gekocht. Dann wurde auf 500 ccm aufgefüllt und aus 100 ccm hiervon mit 3 Volumina Alkohol und Kochsalz das Glykogen gefällt, invertirt und gefunden 0,1879 g Zucker entsprechend 0,1742 g Glykogen. — Demnach in 500 ccm Lösung 0,8710 g Glykogen wiedergefunden. Der absolute Verlust, den das Glykogen beim 24stündigen Kochen in schwach milchsaurer Lösung erlitten hatte, betrug 0,1376 g Glykogen, in Procenten **13,64.** Das alkoholische Filtrat des ausgefällten Glykogenes wurde durch Abdampfen von Alkohol befreit, die Milchsäure neutralisirt; dann zur Trockne abgedampft. Der Rückstand wurde in Salzsäure von 2,2 % aufgelöst, erwärmt und dann der Zucker bestimmt. Es wurden erhalten 0,0262 g Traubenzucker entsprechend 0,0243 g Glykogen. Insgesammt wurden also in Niederschlag und Filtrat erhalten 0,1985 g Glykogen in 100 ccm, in 500 ccm also

0,9925 g Glykogen.

Der Verlust ist 1,6 %, d. h. liegt in den Beobachtungsfehlern.

Also auch bei diesem Versuch ist die **Gesammtmenge der Kohlehydrate noch vorhanden.**

Um dies noch sicherer zu beweisen, wurden 200 ccm der milchsauren Glykogenlösung mit Salzsäure versetzt, so dass eine Flüssigkeit von 2,2 % ClH entstand. Diese wurde 3 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt; der entstandene Zucker berechnet auf die Gesammtmenge ergab sich zu 1,088 g. Diese Menge von Traubenzucker entspricht 1,086 g Glykogen, wenn man beachtet, dass nach den Untersuchungen von Nerking[2]), der durch Inversion aus Glykogen durch 2,2 % ClH und 3 bis 5stündiges Kochen erhaltene Zucker mit 0,927 multiplicirt werden muss, um das Glykogen zu finden, aus dem er entstand. Denn Glykogen verhält sich, wie sich Stärke nach den übereinstimmenden Untersuchungen von Soxhlet, Lintner und Düll[3]) verhält.

Aus diesem Versuche folgt, dass längeres Kochen von Glykogen

1) Nerking, Pflüger's Archiv Bd. 88 S. 5. 1901.
2) Pflüger's Archiv Bd. 85 S. 329. 1901.
3) Chemisches Centralblatt 1891 S. 733.

in schwach milchsaurer Lösung einen ganz erheblichen Verlust bedingt, wenn man bei der Analyse die gebräuchliche Alkoholfällung anwendet.

Aus diesen Untersuchungen muss jedenfalls der Schluss gezogen werden, dass das Ausziehen der Organe mit länger einwirkendem siedendem Wasser auch nicht sicher das gesammte Glykogen in unveränderter Eigenschaft liefert.

Die meisten physiologischen Chemiker sind ja heute auch der Ansicht, dass quantitative Analysen des Glykogenes, die sich nur auf die Wasserextraction stützen, keinen wissenschaftlichen Werth haben.

Benutzt werden können diese Untersuchungen nur als qualitative Nachweise für das Vorhandensein des Glykogenes, nicht aber für dessen Fehlen. Wo es sich um Unterschiede im Gehalte der Organe an Glykogen handelt, muss man die Unsicherheit des Ergebnisses im Auge behalten.

Hierher gehören nun alle Untersuchungen, in denen das Glykogen nur mit Wasser den Organen entzogen worden ist; ebenso diejenigen, welche nach der sogenannten Brücke'schen Methode ausgeführt wurden. Das Glykogen wird den Organen mit Wasser entzogen und die Eiweisskörper mit Salzsäure und Kaliumquecksilberjodid nach Brücke ausgefällt. Zuweilen aber wird auch als Brücke'sche Methode ein Verfahren bezeichnet, bei welchem mit verdünnter Kalilauge die Extraction des Glykogenes stattgefunden hat. Nicht selten geben die Autoren nicht genauer an, welche Form der sogenannten Brücke'schen Methode von ihnen in Anwendung gezogen worden ist. Das ist wichtig; denn die zweite Form ist die bei Weitem bessere.

Die Methode von Brücke-Külz zur Bestimmung des Glykogenes der Organe.

Beschreibung der Methode. Cl. Bernard hat schon darauf aufmerksam gemacht, dass man durch Einwirkung von Kalilauge auf die Organe ziemlich leicht eine Lösung der Bestandtheile derselben erhält, aus der sich durch Alkohol das unveränderte Glykogen niederschlagen lässt.

Da aber mit dem Glykogen auch Eiweissstoffe nebst anderen Körpern in bald grösserer, bald geringerer Menge gefällt werden, und da es schwer ist, diese Verunreinigungen zu beseitigen, schlug Ernst Brücke[1]) vor, aus der Organlösung mit Kaliumquecksilber-

---

1) Sitzungsber. d. kaiserl. Akad. d. Wissensch. zu Wien, Abth. 2, Bd. 63. 1871.

jodid und Salzsäure das Eiweiss ganz auszufällen und in dem Filtrat hiervon das Glykogen mit Alkohol niederzuschlagen.

Das Brücke'sche Reagens stellt man dar, indem man in eine siedend heisse Lösung von 10% JK HgJ_2 einschüttet, solange es sich löst. Nach dem Erkalten giesst man die gelbe Flüssigkeit von den Krystallen ab.

Diese Methode ist durch Eduard Külz und Richard Külz auf ihre Brauchbarkeit eingehend untersucht und verbessert worden, so dass Külz dieselbe als die beste gegenwärtig bekannte empfahl. Da diese Brücke-Külz'sche Methode den Beifall der Fachgenossen fand, so sind ausserordentlich viele Einzeluntersuchungen mit derselben ausgeführt worden.

Es war desshalb nothwendig, festzustellen, wie es mit der Zuverlässigkeit dieser Methode steht. Es wird zweckmässig sein, wenn wir zuerst diese genauer beschreiben[1]) und dann das Urtheil folgen lassen.

Möglichst schnell nach dem Tode des Thieres wird das in grobe Stücke zerschnittene Organ in bereit stehendes siedendes Wasser (in Porzellanschale) geworfen (auf 100 g des Organs etwa 400 ccm Wasser) und zur Zerstörung von Fermentwirkungen ½ Stunde lang tüchtig durchgekocht.

„Handelt es sich um Leber, so werden die Stücke in der Reib-
„schale zerdrückt und zerrieben; der Leberbrei wird in das Wasser
„zurückgebracht und Kalilauge zugeführt. Auf 100 g Leber genügen
„3 bis 4 g festes Kalihydrat. Man erwärmt nun auf dem Wasser-
„bade und lässt so weit eindampfen, bis das Volumen bei Anwendung
„von 100 g Substanz noch etwa 200 ccm beträgt, die Kalilauge also
„höchstens zweiprocentig wird. Ist noch nicht Alles gelöst, oder hat
„sich auf der Oberfläche eine Haut gebildet, so wird der Inhalt der
„Schale in ein Becherglas übergeführt und in diesem bei aufgelegtem
„Uhrglas weiter erhitzt, bis die vollständige Lösung aller Stücken
„und eventuell jener Haut erfolgt ist. Es genügt meist ein zwei-
„bis dreistündiges Erhitzen mit Kalilauge."

Nach eingetretener Abkühlung wird die Flüssigkeit mit ClH neutralisirt, dann schwach angesäuert, die Lösung von Kaliumquecksilberjodid allmählich unter Umschwenken so lange zugesetzt, als noch Niederschläge erfolgen. Ist dies nicht mehr der Fall, fügt man auf's Neue allmählich ClH hinzu und setzt dies wieder so lange fort, bis sie keine Fällung mehr veranlasst. Jetzt beginnt man wieder mit dem Zusatz von Kaliumquecksilberjodid, welches abermals

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 22 S. 191. 1886.

allmählich zugefügt wird, bis es keine Fällung mehr erzeugt. Darauf prüft man wieder mit ClH. Ausgefällt ist, sobald weder ClH noch Kaliumquecksilberjodid die Spur einer Fällung hervorbringen.

Nachdem die mächtige Eiweissfällung abfiltrirt ist, wird dieselbe mit dem verdünnten Brücke'schen Reagens, das mit etwas ClH angesäuert ist, drei Mal ausgewaschen und das Waschwasser dem allgemeinen Filtrat zugefügt.

Das Filtrat wird dann mit 2 Volumina Alkohol von 96 % Tr., der etwas ClNa enthält, versetzt und so lange bedeckt stehen gelassen, bis das Glykogen sich vollständig abgesetzt hat. Man bringt dasselbe auf ein schwedisches Filter, wäscht es mit 66 %igem Alkohol, der etwas ClNa enthält, und löst es wieder in Wasser auf, prüft mit ClH + Kaliumquecksilberjodid, ob noch Trübung entsteht. Ist dies der Fall, fällt man wieder aus, filtrirt und fällt abermals mit 2 Volumina Alkohol. Das gefällte Glykogen wird nun abermals auf das Filter gebracht, gewaschen, wieder in Wasser gelöst und mit Brücke's Reagens geprüft. Das wird so oft wiederholt, bis dieses Reagens keine Trübung mehr veranlasst. Hierbei beobachtet man dann oft genug eine verdächtige Erscheinung: es entsteht eine Trübung durch das Brücke-Reagens, die aber wieder verschwindet, wenn man ein wenig mehr des Reagens hinzufügt. Ist viel Glykogen in Lösung, also die Flüssigkeit stark weiss opalisirend, so sieht man die positive Wirkung des Brücke'schen Reagens oft gar nicht oder kaum. Lässt man dann die Lösung mehrere Stunden ruhig stehen, so setzt sich ein gelbweisses Pulver ab, das abfiltrirt werden muss. Es ist desshalb begreiflich, dass Külz viele Mal den oben beschriebenen Reinigungsprocess wiederholen musste, wenn es ihm darauf ankam, möglichst reines Glykogen darzustellen.

Endlich wird das Glykogen auf ein gewogenes Filter gebracht, getrocknet, gewogen und nach Ausführung der Aschenanalyse die nothwendige Correctur angebracht.

Der bedeutendste Fehler der Külz'schen Methode liegt darin, dass das vom Brücke'schen Reagens gefällte Eiweiss viel Glykogen mit niederreisst, welches durch das Verfahren von Külz nicht erhalten wird, also für die Analyse verloren ist.

Ich[1]) habe bewiesen, dass ein Theil des Glykogenes bei der Ausfällung durch Kaliumquecksilberjodid und Salzsäure vom Eiweissniederschlage mitgerissen und durch die von Külz vorgeschriebene viermalige Auswaschung nicht wieder gewonnen werden kann. Ich

1) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 75 S. 120. 1899.

wusch den Eiweissniederschlag nach der Vorschrift von Külz aus und löste dann denselben in Kalilauge, fällte wieder mit dem Brücke'schen Reagens, filtrirte und fällte mit Alkohol das im Filtrat noch enthaltene Glykogen. Indem ich dieses Verfahren so lange wiederholte, bis kein Glykogen mehr zu gewinnen war, fand ich, dass der nach Külz gewaschene und angeblich glykogenfreie Niederschlag noch beträchtliche Mengen Glykogen enthielt.

Folgende Tabelle gibt eine Vorstellung von der Grösse der Verluste, welche durch die Methode von Külz bedingt sind.

Stets sind 100 g Organbrei untersucht[1]).

Nr.	Aschefreies Glykogen nach Külz in g	Aschefreies Glykogen durch Aufschliessen des nach Külz ausgewaschenen Eiweissniederschlages mit Kalilauge in g	Organ	Verlust bei der Glykogenanalyse nach Külz in %
I.	5,090	0,908	Leber des Hundes	15.2
II.	0,303	0,050	Leber des Pferdes	16,5
III.	1,765	0,048	Muskel des Pferdes	2,1
IV.	5,284	0,460	Leber des Pferdes	8,7
V.	0,203	0,041	Leber der Gans	20,3

Die mitgetheilten Analysen beweisen, dass das Glykogen, welches von dem gefällten Eiweiss mit niedergerissen worden ist, keineswegs nach den Vorschriften von R. Külz durch blosses Auswaschen mit verdünntem Brücke'schem Reagens wieder gewonnen werden kann. Da der Verlust sich unter Umständen bis auf 16 % beläuft, ja 20 % erreicht, kann die Behauptung von R. Külz, dass er das Glykogen aus den Organen nahezu vollständig zu gewinnen vermöge, nur als eine Täuschung bezeichnet werden.

Wie aus der Tabelle ersichtlich, besteht keine einfache Beziehung zwischen Verlust und Glykogenmenge. Der Beobachtungsfehler schwankt vielmehr in unberechenbarer Weise. Er ist wesentlich durch die veränderliche Beschaffenheit des Eiweissniederschlags bedingt.

Wenn man bedenkt, dass bei sehr vielen Untersuchungen der Beweis sich auf kleine Unterschiede im Glykogengehalte der Leber oder der Muskeln verschiedener Thiere stützt, und dass sehr oft die Zahl der zu vergleichenden Versuche eine kleine ist, so leuchtet

1) Pflüger's Archiv Bd. 75 S. 149.

ein, wie gross die Unsicherheit für die Schlussfolgerung wird; denn Unterschiede von 20% brauchen noch keine Bedeutung zu haben. Es gibt aber noch mehr bedenkliche Seiten der Methode Brücke-Külz.

Das durch die Brücke-Külz'sche Methode erhaltene gewogene Glykogen ist stets ein stark verunreinigtes Präparat; durch die Aschenanalyse wird der Fehler nicht ausreichend beseitigt.

Der schwache Punkt, den wir jetzt besprechen müssen, liegt darin begründet, dass das Glykogen, welches man nach der Brücke-Külz'schen Methode erhält, **immer ein unreines Präparat ist.** Das wird dadurch bewiesen, dass R. Külz selbst eine Aschenbestimmung des Präparates gebieterisch vorschreibt, dass er alle Untersuchungen als fehlerhaft verwirft, bei denen die Aschenanalyse fehlt. Nun hat aber R. Külz niemals untersucht, ob die Salze, welche bei der Verbrennung die Asche liefern, organische Bestandtheile enthalten. Ist dies der Fall, dann hat die Aschenanalyse wenig Werth. Dass dem Brücke-Külz'schen Glykogen auch organische Verunreinigungen beigemengt sind, kann nicht zweifelhaft sein. Denn ich habe bewiesen, dass alles nach Brücke-Külz dargestellte Glykogen stickstoffhaltig ist. Was jeden Leser überzeugen muss, ist: wenn Külz über die besonderen Eigenschaften des Glykogenes genauere Aufschlüsse zu erhalten wünschte, wie z. B. betreffend specifische Drehung, Invertirung u. s. w., so reinigte er[1]) das nach Brücke-Külz dargestellte Glykogen noch viele Mal, und dann ist es noch immer nicht rein. Was ferner überzeugen muss von der Unreinheit des mit Külz'scher Methode dargestellten Glykogenes, geht aus einer Arbeit hervor, die Prof. Eduard Külz[2]) gemeinschaftlich mit A. Bornträger ausgeführt hat. Er wollte genauer die elementare Zusammensetzung des Glykogenes ermitteln. „Die von uns analysirten Glykogenpräparate," so melden E. Külz und A. Bornträger, „wurden sämmtlich nach Brücke „dargestellt und durch wiederholtes Auflösen in Wasser und Nieder-„schlagen mit Alkohol, sowie durch häufiges Waschen mit Aether „gereinigt" u. s. w. Während nach A. Kekule und J. Nerking und Mme Gatin-Gružewska der richtige Werth für den Kohlenstoff des Glykogenes der Kaninchenleber, entsprechend der Formel $(C_6H_{10}O_5)$, ist

44,44 %,

---

1) Prof. Eduard Külz, Pflüger's Archiv Bd. 24 S. 85. 1881.
2) Prof. Eduard Külz, Pflüger's Archiv Bd. 24 S. 25. 1881.

erhielten E. Külz und A. Bornträger:

42,80 bis 44,04 % für C.
beim Hund: 42,80 bis 42,90 % für C.
beim Pferd: 43,69 u. s. w.

Das sind ganz ungeheure Schwankungen, die in der verschiedenen Verunreinigung ihren Grund haben.

In derselben Arbeit kommen Analysen eines „aschen- und stickstofffreien" Glykogenes aus Hundeleber vor, ohne dass man deutlich entnehmen kann, ob die Werthe nur auf chemisch-reine Substanz durch Rechnung bezogen sind. Auch hier treten Werthe auf, die sich zwischen 43,47 bis 43,77 % Kohlenstoff bewegen, also viel zu klein sind. Andere von denselben Forschern an Hundeleberglykogen angestellte Analysen ergaben wieder andere, noch niedrigere Zahlen, wie 42,8 und 42,99.

Der Beweis wurde ferner durch mich[1]) geliefert, dass das Glykogen, welches bei der quantitativen Analyse nach Külz gewogen wird, nicht bloss durch Mineralien, sondern in beträchtlichem Grade auch durch organische Substanz verunreinigt ist, welche in salzhaltigem Weingeist von 70 Vol. Procent nicht ganz unlöslich ist. Auf diese Art wurde aus dem Brücke'schen Glykogen eine Verunreinigung gewonnen, die sich bei 110° C. schwärzt, kein Kohlehydrat ist, aber bei höherer Temperatur verbrennt.

Am besten erfährt man, wie gross die Verunreinigung des nach Brücke-Külz dargestellten Glykogenes ist, wenn man dasselbe invertirt.

Bei einem Hunde, der 38 Tage gehungert hatte, wurde das Glykogen der Muskeln mit Hülfe der Brücke-Külz'schen Methode abgeschieden, getrocknet, gewogen. 40 g Fleischpulver = 200 g frisches Fleisch lieferten 0,100 g Rohglykogen. Nachdem dasselbe invertirt worden war, ergab sich, dass es nur 0,0364 g enthielt; also war fast $^2/_3$ des Präparates Verunreinigung[2]). — Hier sieht man die Verunreinigung, welche die Brücke-Külz'sche Methode mit sich bringt, desshalb so deutlich, weil eben fast kein Glykogen da ist. Je grösser dessen Menge, desto mehr sinkt natürlich der Procentgehalt an Verunreinigung.

Es wurde ein Versuch ausgeführt, bei dem nach Brücke-Külz dargestelltes Glykogen zu einer alkalischen Lösung von glykogenfreiem Fleisch gesetzt worden war und wieder gefunden werden

---

1) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 75 S. 195. 1899.
2) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 75 S. 225. 1896.

sollte. Die Külz'sche Methode ergab einen Verlust von 10,2 %. Als das wiedergewonnene Glykogen aber invertirt wurde, ergab sich durch die Bestimmung des Zuckers der Verlust auf 17,5 %.

In neuerer Zeit sind Thatsachen bekannt geworden, welche scheinbar dafür sprechen, dass das Glykogen wenigstens in der Leber zum Theil chemisch gebunden ist.

Es hat sich gezeigt, dass die Dauer des Kochens der Organe in verdünnter Kalilauge einen Einfluss auf die Ausbeute an Glykogen ausübt.

Nach Külz lösen sich Leber und Muskeln in verdünnter siedender Kalilauge in einigen Stunden auf. Külz hat nirgend hervorgehoben, dass eine vollkommene Lösung niemals erzielt wird. Es hinterbleiben stets mehr oder weniger reichliche Flöckchen, welche sich sogar bei fortgesetztem Kochen vermehren. Es ist eine gewöhnliche Erscheinung, dass die von den Flocken abfiltrirte ganz klare Flüssigkeit bei erneutem Kochen wieder Flocken absetzt. Da nun R. Külz vorschreibt, bis zur Lösung zu kochen, so ist es klar, dass verschiedene Forscher nicht denselben Zeitpunkt wählen werden, wo sie die noch vorhandenen Flöckchen vernachlässigen zu dürfen glauben.

Ferner kommt die Art und das Alter der Thiere in Betracht, deren Organe in Kalilauge von 2 % gelöst werden sollen. Die Weichtheile der Frösche lösen sich in siedender Kalilauge in wenigen Minuten, während das Fleisch alter Pferde oft mehrere Tage in Anspruch nimmt.

Es fragt sich also, ob die längere oder kürzere Einwirkung der Kalilauge das Glykogen beeinflusst. Nachdem Claude Bernard und Brücke den Satz aufgestellt hatten, dass das Glykogen durch die siedende Kalilauge nicht zerstört werde, machten v. Vintschgau und Dietl[1]) die Entdeckung, dass das Glykogen sogar durch sehr verdünnte Kalilauge bereits **stark angegriffen** werde. Das ist sowohl durch R. Külz[2]) wie durch E. Pflüger[3]) bestätigt worden.

Damit ist nun allerdings der Beweis nicht geliefert, dass beim Kochen der Organe in der von Külz vorgeschriebenen Menge 2 %iger Kalilauge ebenfalls ein Glykogenverlust eintrete. Denn es könnte das Kali sich mit dem Eiweiss verbinden und so das

---

1) v. Vintschgau und Dietl, Pflüger's Archiv Bd. 13 S. 253. 1876 und Bd. 17 S. 154. 1878.
2) R. Külz, Zeitschr. f. Biol. Bd. 22 S. 173. 1886.
3) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 75 S. 163. 1899.

Glykogen verschont bleiben. Es wäre ferner denkbar, dass das Glykogen, welches zu den Versuchen von v. Vintschgau und Dietl gedient hat, bereits eine Aenderung seiner Eigenschaften erlitten durch die Methoden, welche nöthig waren, um es aus der Leber oder den Muskeln auszuziehen. Es wäre nicht unmöglich, dass das im Organe befindliche Glykogen durch diese Behandlung seine Widerstandskraft gegen Kalilauge verliert.

Ich habe desshalb den in meinem Laboratorium arbeitenden Dr. chemiae J. Nerking[1]) veranlasst, den Einfluss zu untersuchen, welchen die Dauer des Kochens mit Kalilauge und die Concentration der letzteren auf Glykogen ausübt.

Die Dauer des Kochens der Organe mit Kalilauge hatte nun nicht immer, aber öfter den merkwürdigen Einfluss, dass eine Verlängerung nicht eine geringere, sondern grössere Menge von Glykogen gewinnen liess. Da diese Erscheinung, wie es scheint, vorzugsweise bei der Leber, aber nicht immer auftritt, war es nöthig, den Versuch von dem Verdacht zu reinigen, dass man es mit einem Beobachtungsfehler zu thun habe.

Nerking[2]) gelangte zu der Ansicht, dass wenigstens in der Leber ein erheblicher Theil des Glykogenes chemisch gebunden sei und durch noch so lange fortgesetztes Kochen mit Wasser nicht ausgezogen werden könne.

Ich habe mit Herrn stud. med. H. Löschcke[3]) diese Verhältnisse nachgeprüft. Es wurden Glykogenlösungen in Blutserum oder Eierklar eingetragen, durch Erhitzen coagulirt und dann mit Wasser täglich ausgekocht. Nach 24 Stunden wurde das Wasser abgegossen, der Eiweissbrei fein zerrieben, auf's Neue mit siedendem Wasser aufgefüllt und 24 Stunden weitergekocht. An jedem Tage ist der wässrige Auszug auf Glykogen untersucht worden. Dies geschah aber so, dass das ursprünglich erhaltene Filtrat von etwa 1 l stark auf 200 bis 100 ccm eingeengt und nach dem Abkühlen mit Salzsäure und Kaliumquecksilberjodid gefällt wurde. Das Filtrat hiervon wurde mit 2 Volum Alkohol von 96 % versetzt, über Nacht stehen gelassen, abfiltrirt und der Niederschlag, nachdem er mit Alkohol gewaschen, in Wasser gelöst, der Alkohol auf dem Wasserbad verjagt und dann die Jodreaction angestellt, wie es bereits oben beschrieben worden ist. Bei einem Versuche liess sich nach neuntägigem Kochen noch Glykogen im Auszuge nachweisen. Am 13. Tage trat nach Aus-

---

1) J. Nerking, Pflüger's Archiv Bd. 81 S. 8. 1900.
2) J. Nerking, Pflüger's Archiv Bd. 81 S. 26. 29. 33. 1900.
3) H. Löschcke, Pflüger's Archiv Bd. 102.

fällung des gelösten Eiweisses mit dem Brücke'schen Reagens keine Fällung mehr durch Alkohol in dem Filtrat ein. Als dann aber die Eiweisscoagula von mir wie bei einer Glykogenanalyse mit starker Kalilauge gelöst und 1 Volum Alkohol zur Fällung hinzugesetzt worden war, filtrirte ich die Fällung ab, nahm mit Wasser auf, verjagte den Alkohol, neutralisirte, filtrirte nochmals. Die Jodreaction fiel intensiv und unzweifelhaft aus.

Der Versuch beweist, dass ein sicher nicht chemisch gebundenes Glykogen, welches nur in geronnenes Eiweiss eingebacken ist, der Extraction mit siedendem Wasser ähnliche Widerstände entgegenzusetzen vermag wie das natürlich in den Organen enthaltene. —

Der Versuch wurde mit Eierklar und Serum wiederholt, um durch längeres Kochen das ganze Glykogen auszuziehen. Beim Eierklar gelang dies nach 13 Tagen; beim Serum — es wurden 2000 ccm Pferdeblutserum mit 300 ccm einer concentrirten Glykogenlösung auf offener Porzellanschale zur Coagulation gebracht — liess sich bis zum 15. Tage Glykogen im Auszuge nachweisen. Trotzdem wurden noch täglich mit siedendem Wasser bis zum 21. Tage Auszüge gemacht. Der Eiweissrückstand wog nach Abpressen 81 g. Er wurde verarbeitet, wie es bei einer Glykogenanalyse Vorschrift ist. Schliesslich war auch nicht die Spur von Glykogen mehr nachzuweisen.

Nunmehr schritten wir zur Untersuchung des von J. Nerking benutzten Objectes, der Kalbsleber. Um möglichst günstige Bedingungen herzustellen, wurde das Verhältniss des Wassers zu dem Organe viel grösser genommen, als es von Nerking geschehen war: auf 100 g Leber 1 l siedendes Wasser. Täglich wurde das Wasser abfiltrirt, eingeengt und, wie oben angegeben, analysirt. Der Organbrei wurde täglich mit immer demselben Brei von Quarzsand fein zerrieben und dann auf's Neue mit siedendem Wasser zum Kochen für 24 Stunden aufgestellt. Im Auszug liess sich bis zum 16. Tage Glykogen nachweisen; gleichwohl wurden die Extractionen bis zum 21. Tage fortgesetzt. Der Organbrei wurde dann mit starker Kalilauge aufgeschlossen und wie bei einer Glykogenanalyse weiter verarbeitet. Es wurde auch nicht die Spur von Glykogen gefunden, obwohl die Lebern ursprünglich Glykogen enthalten hatten. Der Versuch verlief bei 3 Kalbslebern in genau derselben Weise. Es werde endlich hervorgehoben, dass alle Vorsichtsmaassregeln getroffen waren, um die Wirkung von Fermenten auszuschliessen, welche das Glykogen zersetzen konnten. Nie wurde das Glykogen zum Kochen mit kaltem Wasser aufgestellt; stets wurde mit siedendem Wasser aufgefüllt. Für das Pulverisiren war nicht mehr Zeit verwandt, als durchaus

nöthig ist, und der Sand wurde ja mit dem Leberbrei stets zusammen gekocht, war also ganz steril.

Es ist folglich gewiss: Das Glykogen lässt sich durch siedendes Wasser zwar schwer, aber bei hinreichend lange, d. h. 21 Tage und Nächte fortgesetztem Kochen doch vollständig bis auf die letzte Spur ausziehen. Bis zum letzten Tage löst sich immer wieder Eiweiss auf, das besonders nach Einengung des filtrirten Auszuges mit dem Brücke'schen Reagens leicht nachweisbar ist. Obwohl aber am 21. Tage noch eine beträchtliche Menge von Organbrei vorhanden war, hatte er doch alles Glykogen an das siedende Wasser abgegeben. Hiermit wäre denn ein Hauptgrund für die Annahme gebundenen Glykogenes gefallen.

J. Nerking hatte noch andere Gründe beigebracht. Er behauptete, dass beim Lösen der Leber in sehr verdünnter Kalilauge die Ausbeute an Glykogen oft um so grösser ausfalle, je länger man koche. Hermann Löschcke prüfte diese Angabe, indem er wie Nerking die Leber in verdünnter Kalilauge löste, dann das Glykogen nach Nerking oder nach Pflüger ausfällte, um das Filtrat auf Glykogen zu untersuchen. Denn wenn erst durch längeres Kochen das gebundene Glykogen frei wird, musste es nach Nerking's Annahme sich im Filtrate finden und durch längeres Kochen mit verdünnter oder durch kurzes Kochen mit concentrirter Kalilauge sich nachweisen lassen. In dem Filtrat vom gefällten Glykogen liess sich aber kein neues Glykogen mehr erschliessen.

Im Widerspruch mit Nerking's Angaben hat Löschcke gezeigt, dass eine Verlängerung der Dauer des Kochens einer Leberlösung in verdünnter Kalilauge die Ausbeute an Glykogen nicht vermehrt, sondern regelmässig verkleinert. Das ist nicht bloss dadurch bedingt, dass das Glykogen beim Kochen in verdünnter Kalilauge löslicher in Alkohol, sondern auch, dass es zerstört wird. Dasselbe ist schon von Pflüger für Lösungen reinen Glykogenes gezeigt worden, während das Kochen mit 30%iger Kalilauge keine Schädigung bedingt. Pflüger hat daran erinnert, dass die starke Concentration der Kalilauge, weil sie eine mächtige Anziehung auf Wasser ausübt, die Hydratation des Glykogenes vielleicht verhindert, die beim Kochen mit verdünnter Lauge sich geltend zu machen vermag.

Es ist nun die Frage, wodurch Nerking getäuscht worden ist. — Wir müssen darauf eingehen, weil es sich um Thatsachen handelt, die für die quantitative Glykogenanalyse von Wichtigkeit sind. Diese Thatsachen bestehen darin, dass die von Alters her

vorgeschriebene Lösung der Organe in Kalilauge niemals zu einer wirklichen vollkommenen Lösung führt. Man kann beliebig lange kochen, ohne dass zahlreiche kleine Flöckchen und Partikelchen vollständig verschwinden. Jedes, auch das beste Filter, auf welches eine solche sogenannte Organlösung gegossen wird, gibt anfänglich ein durch die ungelösten Theilchen mehr oder weniger stark getrübtes Filtrat. Die im Anfange schnelle Filtration verlangsamt sich allmählich mehr und mehr, unzweifelhaft durch Verstopfung der Poren des Filters. Mit der Verlangsamung wird das Filtrat weniger getrübt und endlich ganz klar und durchsichtig. Es ergab sich nun, dass das zuerst durchgehende stark getrübte Filtrat viel reicher an Glykogen ist als das zuletzt gewonnene ganz klare. Die Unterschiede im Procentgehalt an Glykogen sind ganz ungeheuer grosse. Es ist also einleuchtend, dass auf dem Filter eine erhebliche Menge des Glykogens zurückgehalten wird. Hermann Löschcke fügte zu einem Leberauszug von bekanntem Glykogengehalt noch eine bestimmte Menge Glykogen hinzu, stellte in gedachter Weise ein klares Filtrat her und fand, als er dieses quantitativ auf Glykogen analysirte, dass mehr als das künstlich zugesetzte Glykogen von dem Filter zurückgehalten worden war. Nerking ging bei seinen Untersuchungen von der Voraussetzung aus, dass die verschiedenen Fractionen des Filtrates derselben Organlösung gleichen Glykogengehalt haben müssten und nahm fast immer zur Vergleichung nicht dieselbe Fraction, um sie in 2 Theile zu theilen, sondern verschiedene Fractionen, die vor Beginn des Vergleichsversuches also schon verschieden waren. So beschreibt er einen auf den ersten Blick höchst merkwürdigen Versuch[1], bei dem er die zuerst durchgehende stark getrübte Fraction wählt, um sie länger zu kochen, während er die später durchgehende Fraction sofort analysirt. Natürlich scheint es dann, als sei durch das längere Kochen mehr Glykogen entstanden; es war aber schon vor dem längeren Kochen da.

Meistens verfuhr aber Nerking so, dass er verschiedene Portionen desselben Leberbreies verschieden lange kochte, was einen Einfluss auf die Filtrationsbedingungen der erhaltenen Organlösung ausübt. Denn solche länger gekochten Flüssigkeiten filtriren sehr viel schneller, und schon die ersten Fractionen des Filtrates ergeben geringere Trübung. Die schnellere Filtration macht verständlich, dass wegen geringerer Verstopfung des Filters weniger Glykogen in den Poren derselben stecken bleibt. Das wirkt auf eine Vergrösserung der Ausbeute. Da aber bei längerem Kochen mit verdünnter Kalilauge die Ausbeute

---

1) J. Nerking, Pflüger's Archiv Bd. 81 S. 31. Versuchsreihe XIV.

wegen Zersetzung des Glykogenes immer verkleinert wird, sind zwei entgegengesetzt wirkende Momente, so dass es von den Verhältnissen abhängt, ob mehr oder weniger Glykogen gefunden wird. Nerking wusste Nichts von der Verschiedenheit der verschiedenen Fractionen der Filtrate, also auch nicht, dass bei Vergleichung der ersten Fraction des Filtrates des kürzere Zeit gekochten Leberbreies mit der letzten Fraction des längere Zeit gekochten ganz andere Verhältnisse sich herausstellen, als wenn man die letzte Fraction des kürzer gekochten mit der ersten Fraction des länger gekochten vergleicht. Die Inconstanz von Nerking's Ergebnissen ist also selbstverständlich.

Wichtig bleiben aber diese Erfahrungen für Jeden, der sich mit der Analyse des Glykogenes beschäftigt. Jedenfalls ist kein Grund mehr vorhanden, der zur Annahme in den Organen gebundenen Glykogenes berechtigt. Die Unlöslichkeit oder sehr geringe Löslichkeit des Glykogenes sowie seine geringe Diffusibilität erklären alle beschriebenen Erscheinungen.

Auf der anderen Seite muss man aber zugeben, dass das Glykogen dennoch chemisch gebunden sein könnte. Denn es wäre ja möglich, dass diese Verbindung, wie etwa die des Haemoglobins, durch siedendes Wasser oder durch die Reagentien zersetzt würde, die wir zur Isolirung anwenden.

Die bei der Külz'schen Analyse nöthige Anwendung der Brücke'schen Reagentien greift das Glykogen an, so dass die Ausbeute verringert wird.

Schon F. W. Pavy machte darauf aufmerksam, dass die Brücke'schen Reagentien das Glykogen verändern. Diese Veränderung spricht sich dadurch aus, dass das Glykogen von Kalilauge zerstört wird. Pavy[1]) beobachtete Verluste von 19,4 % und mehr. E. Pflüger[2]) hat diese Angaben Pavy's bestätigt. Dass der Fehler, welcher hieraus bei der Brücke-Külz'schen Methode erwächst, ein sehr beträchtlicher ist, wird durch viele Versuche, welche von E. Pflüger und Dr. J. Weidenbaum angestellt worden sind, in hohem Grade wahrscheinlich gemacht.

Um den Beobachtungsfehler der Methode von Brücke-Külz schärfer kennen zu lernen, wurde eine kalte alkalische (1—2 % KOH) Lösung von glykogenfreiem Fleisch[3]) mit einer genau gekannten

1) F. W. Pavy, The Carbohydrates. An Epicriticism p. 38. London 1895.

2) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 92 S. 81. 1902, und Bd. 93 S. 77. 1903.

3) Es enthielt in der That nur 0,018 % Glykogen auf 100 Theile frisches Fleisch. Es war das Fleisch eines Hundes, welcher 38 Tage keine Nahrung erhalten hatte.

Menge von Glykogen versetzt und ohne Erwärmen sofort nach Külz's Vorschriften analysirt. — Bei einem Theil der Versuche wurde die Mischung, so wie es bei einer wirklichen Glykogenanalyse der Organe der Fall ist, gekocht und dann nach Külz's Vorschriften verfahren.

Um dem Leser zu zeigen, in welchem Umfange eine Glykogenmenge, die in Wasser gelöst ist, mit den hier angewandten Methoden, d. h. durch Fällung mit 2 Volumina Alkohol von 96 % Tr., wieder gefunden werden kann, wurden stets diesbezügliche Versuche mit dem Glykogenpräparate angestellt, das dem glykogenfreien Fleische zugesetzt werden sollte. Das Glykogen war mit siedendem Wasser aus der in Brei verwandelten Leber eines soeben getödteten Hundes ausgezogen und nach den von Richard Külz gegebenen Vorschriften gereinigt worden. Sowohl nach diesen als den von Richard Külz selbst ausgeführten Bestimmungen beträgt der Verlust an diesem Glykogen bei der Fällung von 1 Vol. Lösung mit 2 Vol. Weingeist von 96 Vol. Procent nicht mehr als

2,2 %.

Die auf S. 50 folgende Generaltabelle gibt einen Ueberblick der Ergebnisse.

Die in der Tabelle angegebenen Werthe des Glykogenes sind in der Weise erhalten, dass das nach Brücke-Külz dargestellte Glykogen gewogen und der ermittelte Aschengehalt abgezogen wurde. Weil nun diese Methode niemals ein von organischen Verunreinigungen freies Präparat liefert, ist es nothwendig, für feinere Untersuchungen das Glykogen in Zucker überzuführen und den letzteren nach der Pflüger'schen Kupferoxydulmethode zu bestimmen. Die Wiederholung der Versuche geschah nun in folgender Art.

Zuerst wurde aus der lebendfrischen Leber des Hundes das Glykogen mit siedendem Wasser ausgezogen, nach Brücke-Külz gereinigt, getrocknet, gewogen und die Asche bestimmt.

100 g dieses Glykogenes enthielten 98,63 % Glykogen (auf aschefreie Substanz bezogen).

Mit diesem Glykogen sind nun folgende Versuche angestellt:

Versuch VI. 20 g Pulver vom Hungerfleisch des Hundes mit einem Gehalt von 0,0182 g Glykogen werden mit 200 ccm Kalilauge von 2 % 4¼ Stunden erhitzt, nach Lösung der Fleischklümpchen abgekühlt.

0,6695 g Glykogen = 0,6600 ($C_6H_{10}O_5$) in 200 ccm sterilisirtem Wasser gelöst. Darauf werden die 200 ccm Fleichlösung in die Glykogenlösung gegossen, gemischt und kalt nach Brücke-Külz

Generaltabelle[1]).

Nr.	Angewandtes Trocken-fleisch in g	Aschenfreies Glykogen in g		Verlust an Glykogen in %	Wurde die alkalische Glykogenlösung gekocht oder nicht?	Beobachter	Herkunft des angewandten Glykogenes	Ist der Eiweissniederschlag nach Külz ausgewaschen oder nach Pflüger gelöst worden?
		angewandt	wieder-gefunden					
I_1	5,97	0,8753	0,8154	6,8	Nicht gekocht	Pflüger	Hundeleber	Nach Külz gewaschen
I_2	5,97	0,8753	0,8018	8,4	"	"	"	"
I_3	5,97	0,4816	0,4550	5,5	"	"	"	"
I_4	5,97	0,4816	0,4345	9,8	"	"	"	"
I_5	2,985	0,4816	0,4407	8,4	"	"	"	"
I_6	2,985	0,4816	0,4378	9,1	"	"	"	"
II_1	10,00	0,491	0,4130	15,9	"	"	Ochsenleber	Nach Pflüger gelöst
II_2	10,00	0,491	0,4121	16,1	"	"	"	"
II_3	5,00	0,491	0,4196	14,5	"	"	"	"
II_4	5,00	0,491	0,4222	14,2	"	"	"	"
II_5	10,00	0,491	0,3847	21,7	gekocht 6 Stunden	"	"	Nach Külz gewaschen
II_6	10,00	0,491	0,3914	20,3	" 6 "	"	"	"
A_1	?	1,089	1,013	6,98	" 3 "	Weidenbaum	Hundeleber	"
A_2	10,00	1,041	0,888	14,7	" 9 "	"	"	"
A_3	10,00	1,121	0,888	20,7	" 9 "	"	"	"
A_4	10,00	1,144	0,934	18,4	" 9 "	"	"	"
B_1	10,00	2,033	1,665	18,1	" 9 "	"	"	"
B_2	10,00	1,337	1,169	12,5	" 9 "	"	"	"
B_3	10,00	1,775	1,429	20,1	" 9 "	"	"	"
B_4	10,00	1,870	1,556	16,8	" 9 "	"	"	"

1) Zum Verständniss der Generaltabelle sei bemerkt: I_1 bedeutet erster Versuch der Reihe 1. A_1 bedeutet erster Versuch der von A. Weidenbaum für diese Frage ausgeführten Reihe.

analysirt. Der Eiweissniederschlag wird nach meiner Methode 4 Mal gelöst und gefällt. Das Filtrat von der 4. Fällung gab mit Alkohol keine Trübung mehr. Das Gesammtvolum der das Glykogen enthaltenden Flüssigkeiten wurde in einen Maasskolben von 2½ Liter gebracht, bis zur Marke aufgefüllt und gut gemischt. Die 2500 ccm werden zu 2 Analysen benutzt:

Analyse A.

Angewandt 500 ccm Lösung, die mit 1 Liter Alkohol von 96 Vol. Procent gefällt wird.

Gefunden 0,1235 g Rohglykogen.

Analyse B.

Ebenso wie A ausgeführt.

Gefunden 0,1217 g Rohglykogen.
Mittel = 0,1226 g Rohglykogen.

In 500 ccm Lösung angewandt 0,1365 g Rohglykogen.
Wiedergefunden . . . . 0,1226 „ „
Absoluter Verlust . . . . . . = 0,0139 g Rohglykogen.

Procentiger Verlust = 10,2 %.

Es war nun nothwendig, den Verlust genauer festzustellen, so dass er ganz unabhängig von den Verunreinigungen des Glykogenes wird.

Aus beiden Filtern schüttete ich das gewonnene Rohglykogen in ein Wägegläschen, trocknete sorgfältig bei 98° C. und invertirte. Gemäss der Inversion

lieferten 0,1226 g Rohglykogen nur 0,1209 g Zucker,
also für 2500 ccm (Gesammtvolum) 0,6045 „ „
entsprechend . . . . , . 0,5604 „ Glykogen.

Im Ganzen, mit Einschluss des präexistirenden, angewandt

0,6780 Glykogen ($C_6H_{10}O_5$).
Gefunden . . . . 0,5604 Glykogen,
Absoluter Verlust = 0,1176 „

Procentiger Verlust = 17,3 %.

Man sieht also, dass man ohne die Verzuckerung eine viel zu günstige Meinung erhält. Denn der Verlust ist sehr viel grösser, weil das wiedergefundene Glykogen stärker verunreinigt ist als das angewandte. Denn das zu dem Versuche angewandte Glykogen hat ja vielfach Reinigungen durchgemacht.

Mehrfache Wiederholungen führten zu demselben Ergebniss, welche sich (a. a. O.) genau mitgetheilt finden[1]).

Das nach den Vorschriften von Brücke-Külz dargestellte Glykogen, welches man zu einer alkalischen (1 bis 2 % KOH) glykogenfreien Fleischlösung fügt, kann also, selbst wenn keine Erhitzung stattgefunden hat, mit Hülfe der Külz'schen Methode nur mit einem grossen Fehlbetrag wiedergefunden werden. Es ist dabei sogar vorausgesetzt, dass das durch den Eiweissniederschlag bei der Fällung mit eingeschlossene Glykogen nach Pflüger's Verfahren gewonnen worden ist.

Wenn man nun dasselbe Glykogen, welches zu den beschriebenen Versuchen gedient hat, abermals kalt mit einer alkalischen (3 % KOH) glykogenfreien Fleischlösung mischt und nach Zugabe von JK mit nur ½ Vol. Alkohol fällt, so erhält man sämmtliches Glykogen ohne Verlust wieder[2]). — Das Glykogen ist durch Inversion in Zucker übergeführt worden, der gravimetrisch nach Pflüger bestimmt wurde. Dieser Versuch muss Jeden überzeugen, dass Fälle vorkommen, bei denen das unzweifelhaft in der alkalischen Fleischlösung vorhandene Glykogen mit der Brücke-Külz'schen Methode nicht nachgewiesen werden kann, wenn auch die von Pflüger eingeführte Verbesserung in Anwendung kam. Zum Verständniss dieses wichtigen Versuchs ist folgende von E. Pflüger festgestellte Thatsache zu beachten:

Wenn man frisches Fleisch[3]) mit 2%iger Kalilauge in Lösung bringt und gleiche Theile benutzt zur Anstellung von Vergleichsversuchen, so zeigt sich, dass die Fällung des Glykogenes aus alkalischer Lösung fast denselben Werth wie die Külz'sche Methode ergibt, vorausgesetzt, dass die von Pflüger **eingeführten Verbesserungen** in **Anwendung** kommen. Dadurch ist bewiesen, dass unter diesen Umständen die Brücke-Külz'sche Methode annähernd richtige Werthe gibt.

Zur Erklärung der Widersprüche ist von der Thatsache auszugehen, dass beide Methoden der Glykogenbestimmung nur dann verschiedene Werthe geben, wenn eine bestimmte Menge nach Brücke-Külz dargestelltes und vielen Reinigungsmethoden unterworfenes Glykogen in Anwendung gezogen wird. Weil das Glykogen hierbei all den vielen Eingriffen unterworfen werden musste, welche nach Külz zur Erzielung der chemischen Reinheit nöthig sind, erlitt es

---

1) Pflüger's Archiv Bd. 75 S. 288 u. f. 1899.
2) E. Pflüger und J. Nerking, Pflüger's Archiv Bd. 76. 1899.
3) Pflüger's Archiv Bd. 76 S. 536.

eine Aenderung. Dass das bei den genannten Versuchen angewandte Glykogen thatsächlich und ganz unzweifelhaft kein normales Glykogen war, geht nun mit Bestimmtheit daraus hervor, dass dasselbe, wenn es einer alkalischen Fleischlösung zugesetzt und gekocht worden war, bei der Fällung mit $^{1}/_{2}$ Volum Alkohol nur mit einem Verlust von über 10 % wiedergewonnen werden konnte[1]). — Also ohne Kochen erhält man alles Glykogen wieder, mit Kochen hat man einen Verlust von über 10 %, vorausgesetzt: Fällung aus alkalischer Lösung. — Nun habe ich aber in jüngster Zeit bewiesen, dass concentrirte Kalilauge normales Glykogen gar nicht angreift und verdünnte Lauge in ganz unbedeutender Weise; wohl aber findet eine Zerstörung des Glykogenes durch Kalilauge statt, wenn dasselbe nach Brücke-Külz dargestellt worden ist. —

Bei der Vergleichung der Brücke-Külz'schen Analyse mit der Methode der Fällung des Glykogenes aus alkalischer Lösung hat sich nun — was erwartet werden musste — herausgestellt, dass bei der Glykogenanalyse frischen Fleisches, selbst wenn die von mir eingeführten Verbesserungen beachtet werden, doch ein kleiner Verlust vorhanden ist. Es wurde immerhin beobachtet, dass die Külz'sche Methode bis

4,8 %

zu wenig ergab.

Da es also vorkommen kann, dass die Külz'sche Methode zur quantitativen Analyse des Glykogenes der Organe in Anwendung gezogen werden soll, wird es zweckmässig sein, die Methode mit den Pflüger'schen Verbesserungen nunmehr genau zu beschreiben.

Vorschriften für die Analyse des Glykogenes nach E. Pflüger.

A. Erfordernisse.

1. Kalilauge, die in 100 ccm enthält 2 g KOH. Der Gehalt ist durch Titration festzustellen.

2. Salzsäure von 1,114 spec. Gewicht. In einen graduirten Cylinder giesst man 500 ccm Wasser und füllt mit Salzsäure von 1,19 spec. Gewicht auf zum Liter.

3. Brücke'sche Lösung. Eine Lösung, die im Liter 100 g Jodkalium enthält, wird erhitzt und so lange Quecksilberjodid eingetragen, als es sich löst. Nach dem Erkalten giesst man von den

---

1) Pflüger's Archiv Bd. 76.

rothen Krystallen ab und fügt noch einige Krystalle von Jodkalium hinzu.

4. Alkohol von 96 Vol. Procent und von 99,8 Vol. Procent.

5. Weingeist von 66 Vol. Procent, den man herstellt, indem man 1 Liter Wasser in 2 Liter Alkohol von 96 Vol. Procent giesst. Zu dieser Mischung fügt man etwa ¼ g Chlornatrium.

6. Aethyläther über Natrium destillirt.

7. Schwedische Filter, die mit Wasser, Alkohol und Aether je 3 Mal ausgewaschen sind. Ich gebrauche solche von 12 cm Durchmesser.

Soll das Glykogen invertirt werden, was bei grösserer Genauigkeit unvermeidlich ist, so braucht man noch:

8. Allihn'sche Lauge. Im Becherglas werden 200 ccm Wasser zum Sieden erhitzt, 173 g mehrmals umkrystallisirtes Seignettesalz hineingeschüttet und, wenn die Lösung nicht vollkommen klar und ohne Spur von Papierfäserchen ist, durch ein gewaschenes kleines Filter in einen Maasskolben von 500 ccm filtrirt. — In einer wohl verschlossenen Flasche befindet sich eine Kalilauge, die in 100 ccm 70 bis 75 g KOH enthält. Der Gehalt ist durch Titration ermittelt. Dann berechnet man, wieviel Cubikcentimeter von dieser concentrirten Kalilauge nöthig sind, um 125 g KOH zu haben, und misst dies Volum nach Entfernung des Trichters mit einer Bürette in den Kolben, der bereits die Lösung des Seignettesalzes enthält. Das Becherglas, das das Seignettesalz enthält, wird nun mit wenig heissem Wasser ausgewaschen und dieses auf das Filter des wieder aufgesteckten Trichters gegossen und dies so lange fortgesetzt, bis das Volum 500 ccm erreicht hat. Dann setzt man den Stopfen auf die Flasche und mischt, wodurch trotz der Erwärmung eine starke Contraction des Volums erzielt wird. Nachdem die Lösung die Temperatur der Umgebung angenommen hat, füllt man aus einer Bürette Wasser bis zur Marke auf und mischt wieder. Meiner Erfahrung nach hält sich diese Lauge unzersetzt sehr lange.

9. Eine Kupferlösung, die im Liter enthält 69,2 g Kupfersulfat ($SO_4Cu + 5\ H_2O$). Das käufliche „chemisch reine" Kupfersulfat wird 1 Mal aus verdünnter Salpetersäure und 3 Mal aus Wasser umkrystallisirt, wobei zu beachten, dass die Lösung des Salzes und das Abdampfen nur auf dem mässig erhitzten Wasserbad geschehen darf.

10. Asbestfilterröhrchen, deren Herstellung ich Bd. 69 von Pflüger's Archiv S. 437 u. flgde. genau beschrieben habe, sind für die von mir ausgearbeitete Kupferoxydulmethode bestimmt, die am schnellsten zum Ziele führt und sehr genau ist.

Hat man keine Asbestfilterröhrchen, so nehme man

11. das Trichterfilterrohr, das ich Bd. 69 S. 471 beschrieben habe, wenn man das ausgeschiedene Kupferoxydul nach Volhard bestimmen will.

B. Ausführung der Analyse.

Ich gehe von der Voraussetzung aus, dass 100 g Organbrei verwandt werden. Wer weniger nehmen will oder muss, wird die hier vorzuschreibenden Zahlen entsprechend verkleinern müssen.

Man misst in ein Becherglas von ungefähr 1 Liter Inhalt 200 ccm Kalilauge von 2 %, macht einige Marken mit dem Schreibstift, um die Höhe der Flüssigkeitsschicht zu bezeichnen, und misst auch mit dem Millimetermaassstab diese Höhe. Dann giesst man noch 200 ccm Wasser zu und erhitzt auf dem Drahtnetz zum Kochen.

Schnell wird nun das Thier getödtet und Fleisch oder Leber mit Hackmesser oder Wurstmaschine in Brei verwandelt. Auf einer Waage, die 0,1 g zeigt, werden 100 g abgewogen und sofort mit der Pincette oder einem Löffelchen der Brei in kleinen Portionen unter fortwährendem Umrühren so in die Lösung gebracht, dass sie nicht aus dem Kochen kommt. Nachdem die Erhitzung in dieser Art 10 Minuten fortgesetzt wurde, bringt man das Becherglas, das durch am Stativ befestigten Ring getragen wird, in das bereits siedende Wasserbad und bedeckt es mit einem Uhrglas. Sobald man bemerkt, dass nur noch wenige Flocken ungelöst in der Flüssigkeit schwimmen und in etwa $^1/_2$ Stunde nicht mehr abnehmen, filtrirt man die ganze Flüssigkeit in ein Becherglas durch Glaswolle, wobei man sich meist überzeugt, dass die vorher bemerkten Flocken nur Spuren sind oder doch kaum 1 % der ganzen Masse ausmachen. Darauf bringt man die filtrirte Flüssigkeit in das frühere Becherglas zurück und spült mit Wasser das in der Glaswolle und dem Trichter Hängengebliebene, sowie die Benetzung des zweiten Becherglases ebenfalls nach. Nunmehr wird die Fleischlösung im offenen Becherglase weiter erhitzt und eingeengt bis auf das Volum von 200 ccm. Das erkennt man an der angebrachten Marke oder durch Messung der Höhe der Flüssigkeit im Becherglase. Meist ist jetzt das Fleisch gelöst, wenn auch immer noch wenige Flöckchen und Stäubchen bei genauer Prüfung vorhanden sind, die sich bei stundenlang fortgesetztem weiterem Kochen nicht mehr vermindern.

Die Schnelligkeit, mit welcher sich diese Lösung der Organe in der Lauge vollzieht, ist sehr verschieden. So löst sich der Körper der Frösche in Zeit von $^1/_4$ bis $^1/_2$ Stunde auf, während bei Vögeln

und Säugethieren meist mehrere Stunden nothwendig sind. Die Organe sehr alter Säugethiere müssen zuweilen länger, ja viel länger als 12 Stunden erhitzt werden, um die Lösung zu erzielen.

Sobald sich die Fleischlösung abgekühlt hat, giesst man 12 ccm einer Salzsäure von 1,114 spec. Gewicht zu aus einem kleinen graduirten Standcylinder, der 0,5 ccm abzulesen gestattet. Man rührt mit dem Glasstab, bis der entstandene Brei dünnflüssig geworden ist, und setzt dann noch 4 ccm hinzu, rührt wieder gut durch, worauf aus einem grösseren graduirten Standcylinder, der 5 ccm abzulesen erlaubt, sofort 50 ccm Brücke'sches Reagenz eingegossen werden. Darauf ist langes Rühren nöthig, bis alle Klumpen vollkommen zertheilt sind. Unter immer wiederholtem Umrühren geht man nun weiter, bis die Lösung des Kaliumquecksilberjodids nur noch eine schwache milchige Trübung da erzeugt, wo sie in die Mischung einfliesst. Man fügt nunmehr 1 ccm der Salzsäure zu und beachtet, ob sie Trübung macht, was fast nie der Fall sein wird. Nunmehr setzt man auf's Neue Kaliumquecksilberjodid zu, bis dieses ganz wirkungslos ist. Das erkennt man am besten, wenn man die Flüssigkeit einige Minuten ruhig stehen lässt. Dann senkt sich der Niederschlag zu Boden, und über ihm steht die durchsichtige, wenig getrübte Flüssigkeit. Lässt man jetzt die Lösung des Kaliumquecksilberjodids an der Wand des Becherglases herabrinnen, so erkennt man leicht an der Stelle, wo sie in die Mischung einfliesst, ob noch eine Trübung eintritt oder nicht. Ist das Letztere der Fall, so überzeugt man sich auf dieselbe Weise, dass auch 1 ccm Salzsäure keine Wirkung mehr ausübt.

Wenn man in dieser Weise verfährt, wird das so störende Auftreten der milchigen Trübung vermieden, welche entgegen der Behauptung von Külz nicht in einem zu hohen, sondern in einem zu niedrigen Säuregrad der Mischung ihren gewöhnlichen Grund hat. Wenn aber gewisse Substanzen, wie Albumosen und Peptone, in grösserer Menge zugegen sind, tritt doch milchige Trübung in verschiedener Stärke auf. Ist dies der Fall, muss man die Mischung über Nacht bedeckt ruhig hinstellen. Fast immer geht sie dann, obwohl stark opalisirend, leicht durch das Filter.

Ist dies aber nicht der Fall, so bringt man das Filter mit dem Niederschlag in das Becherglas zurück und setzt 2 Volumina Alkohol von 96 Vol. Procent hinzu, wodurch die die Trübung bedingenden Stoffe in Lösung gehen. Nach guter Abscheidung filtrirt man den Niederschlag ab, lässt gut abtropfen und wirft dann Filter und Niederschlag in das mit 200 ccm 2%iger Kalilauge beschickte alte Becherglas und fällt nun von Neuem nach oben gegebener Vor-

schrift und findet, dass nunmehr kaum eine milchige Trübung mehr eintritt.

Besonders bemerkt zu werden verdient, dass unter allen Umständen und bei Anwendung der besten Filter das Filtrat vom Eiweissniederschlag auch dann eine schwache Opalescenz zeigt, wenn gar kein Glykogen da ist, eine Opalescenz, die durch Zusatz von wenig Alkohol vermindert oder aufgehoben wird, also sicher durch jene die Trübung bedingende Quecksilberverbindung veranlasst ist. Dass diese Opalescenz aller Filtrate mit ihren Grund in dieser Verbindung hat, geht auch sicher daraus hervor, dass sich allmählich ein gelblichweisser Beschlag der Glaswand bildet, der in Weingeist löslich ist. In dem Maasse, als dieser Beschlag zunimmt, nimmt die Opalescenz der Flüssigkeit ab.

Wenn man nach Fällung der Eiweissstoffe etwas wartet, setzen sich dieselben als ein fester, zusammengezogener Kuchen am Boden ab, so dass die ganze Flüssigkeit leicht durch das Schnellfilter läuft, ohne dass der Niederschlag aus dem Becherglas Nr. 1 herausgeht. Das das Filtrat enthaltende Becherglas soll Nr. 2 heissen. Man giesst nun aus Nr. 2 das Filtrat in einen graduirten Standcylinder von 2 Liter Inhalt und setzt Nr. 2 wieder unter den Trichter.

Darauf giesst man 200 ccm Kalilauge von 2 % in Becherglas Nr. 1 und rührt, bis der Eiweissniederschlag wieder vollkommen gelöst ist. Sobald dies geschehen ist, verdünnt man mit 200 ccm Wasser, rührt gut um, neutralisirt mit 12 ccm der Salzsäure, rührt, fügt weiter 4 ccm Salzsäure zu, rührt und prüft mit ein paar Tropfen der Brücke'schen Lösung, ob sie noch Trübung macht. Ist dies der Fall, wird verfahren wie vorher, d. h. weiter zugesetzt, bis keine Wirkung mehr erzielt werden kann. Es ist meist nur ein sehr kleines Volum der Brücke'schen Lösung nöthig, oft auch gar nichts. — Man filtrirt nun die Flüssigkeit vom Niederschlage ab durch das erste Filter, und es gelingt auch hier oft, wenigstens einen grossen Theil desselben im Becherglas Nr. 1 zurückzuhalten und die Flüssigkeit grösstentheils doch zu erhalten. Aus dem Becherglas Nr. 3 wird das Filtrat Nr. 2 zu dem Filtrat Nr. 1 in den Standcylinder gegossen. — Dies war die Aufschliessung I des Eiweissniederschlages.

Darauf geht man zu Aufschliessung II. Man wirft das Filter mit Niederschlag in Becherglas Nr. 1, giesst 200 ccm Kalilauge von 2 % hinzu, verfährt, wie bei Aufschliessung I angegeben, weiter, filtrirt durch ein neues Filter in Becherglas Nr. 2. Man giesst das Becherglas Nr. 2 wieder aus in den grossen Standcylinder.

Bei Aufschliessung III tritt nun eine kleine Aenderung ein,

weil jetzt die Möglichkeit vorliegt, dass sie die letzte sein wird, d. h. dass sie kein gewinnbares Glykogen mehr ergibt. Zu dem Ende wird der Niederschlag mit dem Filter nach Becherglas Nr. 1 gebracht und mit 200 ccm Kalilauge von 2 % übergossen. Sobald durch Rühren die Lösung erzielt ist, in der nur die Papierfetzen von 2 Filtern schwimmen, beschickt man den Trichter mit Glaswolle und giesst die alkalische Lösung hindurch, wäscht dann die auf der Glaswolle liegende Papiermasse so lange mit Wasser, bis das Filtrat, das immer nach Nr. 2 abläuft, nicht mehr alkalisch reagirt. Darauf giesst man die alkalische Fleischlösung nach Nr. 1 zurück und spült Nr. 2 mit Wasser nach. Nachdem nun mit 16 ccm Salzsäure gefällt ist, wird durch ein neues Filter die Flüssigkeit gegossen und in einem Reagenzglas eine Probe mit 2—3 Volumina Alkohol von 96 Vol. Procent versetzt; ist noch eine Trübung zu sehen, muss eine 4. Aufschliessung erfolgen und so fort, bis das Filtrat sich mit Alkohol nicht mehr trübt.

Wie viele Aufschliessungen gemacht werden müssen, hängt von der Menge des Glykogenes und von der Natur des Niederschlages ab.

Mit Rücksicht auf die Verdünnung der aufgeschlossenen Fleischlösung sei nur noch bemerkt, dass ich immer nur nach der ersten Auflösung des Eiweissniederschlages mit 200 ccm Kalilauge auf die Hälfte mit 200 ccm Wasser verdünnt habe und bei den folgenden Aufschliessungen nur dann in gleicher Weise verfuhr, wenn ich wusste — durch Proben der Filtrate —, dass viel Glykogen zu erwarten sei. Gibt aber nach der ersten Aufschliessung das Filtrat schon nur eine schwache Trübung, kann man bei der Aufschliessung II auf die Verdünnung verzichten. Es ist das sogar vortheilhaft, weil bei zu grosser Verdünnung der Glykogenlösung die Ausscheidung des Glykogenes nach dem Alkoholzusatz gar zu lange Zeit in Anspruch nimmt.

Hat man alle Filtrate im grossen Standcylinder gesammelt, so liest man das Volum ab. Man findet z. B. 1800 ccm. Dann nimmt man einen 2 Liter-Kolben, giesst die ganze Flüssigkeit ein und füllt mit dem Spülwasser des Standcylinders allmählich bis zur Marke auf. Hat man keine meiner gekröpften Mischkolben, so giesst man die 2 Liter aus dem Kolben in ein grosses Becherglas, rührt um und füllt sie wieder zurück oder in eine geeignete andere gut zu verschliessende Flasche.

Von dieser Flüssigkeit misst man nun bestimmte Theile ab, um so weniger, je mehr sie Glykogen enthalten. Denn wenn in der Lösung z. B. 10 g Glykogen enthalten wären, so würde es der Trocknung halber nicht rathsam sein, mehr als 200 ccm zur Analyse

abzumessen. — Ist aber nur wenig Glykogen da, muss ein entsprechend grösseres Volum entnommen werden.

Es erleichtert die Hauptanalysen sehr und verkleinert den Beobachtungsfehler, wenn man ein besonderes Volum abmisst, das nur dazu dient, festzustellen, ob der durch Alkohol zu erhaltende Niederschlag bei der Prüfung mit dem Brücke'schen Reagenz sich als hinreichend frei von Eiweiss bewährt.

Die Glykogenlösungen werden nun mit dem doppelten Volum eines Alkohols von 96 Vol. Procent versetzt und das sie enthaltende Becherglas, wohl mit Glasplatte bedeckt, ruhig hingestellt, bis jede Spur von Opalescenz verschwunden ist.

Nachdem dann die Flüssigkeit durch das quantitative Filter abgelaufen ist, sind für die Ueberführung des Glykogenes aus dem Becherglas auf das Filter zwei Fälle zu unterscheiden.

Hat man es, wie das der Regel nach bei der Analyse der Organe der Fall ist, mit normalem Glykogene zu thun, welches undurchsichtig ist und nicht am Glase klebt oder sich doch ausserordentlich leicht ablöst, so hat man nur geringe Mühe, Alles auf das Filter zu bringen. Man hilft nach mit einem Glasstab, dessen unteres Ende mit einem Stückchen Gummischlauch überzogen ist oder eine Gummifahne trägt. Zum Ausspülen der letzten Reste von Glykogen aus dem Becherglase soll immer das Filtrat wieder benutzt werden.

Oft genug hat man es aber mit einem Glykogen zu thun, das sich bei der Fällung durch Alkohol nicht in Flocken oder Körnchen, sondern in ganz durchsichtigen Tropfen ausscheidet, welche allmählich zu Boden sinken und sich wie Harz an die Wand des Glases fest ansetzen oder dieselbe auch wie ein durchsichtiger Firniss überziehen. Um dieses Glykogen auf das Filter zu bringen, gibt es zwei Wege:

Nachdem die Flüssigkeit vollkommen abgegossen ist, spritzt man die Wände des Becherglases mit salzhaltigem Weingeist von 66 Vol. Procent ab, um das anhängende Glykogen zu waschen, und giesst den Waschalkohol auf das Filter. Dann bespült man mit Hülfe einer Spritzflasche sofort die Wände des Becherglases mit Wasser, um das Glykogen in Lösung überzuführen. Dies muss durchaus geschehen, solange die Glykogenschicht noch feucht und vom Weingeist benetzt ist. Sie löst sich dann sehr schnell und vollständig. Ist aber der Weingeist schon verdunstet und das Glykogen theilweise ausgetrocknet, gelingt die Lösung sehr schwierig. Die wässrige Lösung, die man in ein kleines Becherglas bringt, wird nun mit der 3- bis 4fachen Menge absoluten Alkohols versetzt

und ein paar Tropfen concentrirte Chlornatriumlösung zugefügt. Ist die Ausscheidung nach einigen Stunden so erfolgt. dass Niederschlag und Flüssigkeit sich gesondert haben, ohne dass das Glykogen wieder am Glase klebt, so kann man filtriren. Wenn aber, was oft genug eintritt, der Alkohol nur eine starke Opalescenz verursacht, aus der sich kein flockiger Niederschlag absondert, muss man warten, bis nach 1 oder mehreren Tagen die Flüssigkeit wieder klar geworden und das Glykogen abermals als durchsichtige Schicht sich an der Glaswand angeklebt findet. Man filtrirt dann den klaren Weingeist ab und füllt das Becherglas mit Alkohol von 96 Vol. Procent und lässt es 24 Stunden stehen. Nach dieser Zeit, oft auch schon viel früher, ist das vorher durchsichtige Glykogen undurchsichtig und weiss geworden und hat sich von der Wand gelöst. Mit Beihülfe des Glasstabes lässt es sich jetzt auf das Filter überführen. Die letzten Reste haften allerdings sehr hartnäckig, so dass längeres Abschaben mit dem Glasstab und Abspülen erfordert wird.

Ist das Becherglas klein, in dem sich die erste Ausscheidung des durchsichtigen anklebenden Glykogenes vollzogen hat, so kann man oft auskommen, ohne wieder in Wasser zu lösen und nochmals zu fällen. Man giesst erst die Flüssigkeit durch das Filter und füllt dann das Becherglas, soweit Glykogen an der Wand klebt, mit Alkohol von 96 Vol. Procent. Sobald die Losstossung des weiss gewordenen Glykogenes von der Wand stattgefunden hat, führt man dasselbe auf das Filter über.

Es kommen Fälle vor, wo ein Theil des Glykogenes sich in normaler Weise abscheidet, ein anderer Theil als gummiartige, der Glaswand anhaftende, durchsichtige Masse. Je nach dem Mengenverhältniss der beiden Glykogenarten richtet man dann das Verfahren den gegebenen Vorschriften entsprechend ein.

Nachdem das ganze Glykogen auf das Filter gebracht ist, wird es 3 Mal mit salzhaltigem Weingeist von 66 Vol. Procent gewaschen. Ist hiernach das durch Jod mehr oder weniger gefärbte Glykogen nicht weiss geworden, und gelingt dies auch nicht durch fortgesetztes Waschen mit demselben Weingeist, so giesst man siedend heisses Wasser auf das Filter und führt das ganze Glykogen in Lösung über, wäscht das Filter gut aus und lässt es trocknen. Das wässrige Filtrat wird nach Zusatz einiger Tropfen Chlornatriumlösung auf's Neue gefällt, scheidet sich nun farblos oder wenig gefärbt aus und wird dann auf das Filter übergeführt.

Mehrmals habe ich leicht das rothe Glykogen auf einem Filter farblos erhalten, wenn ich einfach dem Waschweingeist von 66 Vol. Procent eine grössere Menge Jodkalium zusetzte. Ich würde dies

einfache Verfahren allgemein empfehlen, wenn ich eine Versuchsreihe angestellt hätte, um zu entscheiden, ob die Anwendung des Jodkaliums nicht andere Nachteile mit sich bringt, was allerdings sehr unwahrscheinlich ist.

Ist man so weit gelangt, wird weiter, wie bisher nach Külz üblich, verfahren, d. h. 3 Mal mit Weingeist von 96 Vol. Procent, 3 Mal mit Aether, 3 Mal mit absolutem Alkohol das Glykogen gewaschen, der Trichter mit dem Filter an einem warmen (60—80° C.) Orte hingestellt, bis jeder Geruch nach Alkohol verschwunden ist, und das Filter dann in das zu ihm gehörige Wägegläschen gebracht. Man legt dies nun in den Trockenschrank, der durch siedendes Wasser erhitzt wird, und öffnet diesen nicht, ehe 3×24 Stunden verflossen sind. Dadurch erlangt man nahezu das Trockengewicht.

Von jetzt ab wiegt man alle 24 Stunden, bis das Gewicht nicht mehr weiter abnimmt. Hierbei ist vorausgesetzt, dass man nicht mehr als 1 g Glykogen, aber meist weniger auf dem Filter hat.

Die mitgetheilten Untersuchungen haben gezeigt, dass das gewogene Glykogen mehr oder weniger verunreinigt ist, und dass die Aschenanalyse keine ausreichende Bestimmung der Verunreinigung darstellt.

Demgemäss muss für genauere Untersuchungen festgestellt werden, wieviel Zucker aus dem Glykogen erhalten werden kann. Zu dem Ende nimmt man mit der Pincette das Filter aus seinem Wägegläschen und schüttet einen Theil des Glykogenes in ein anderes tarirtes Wägegläschen, trocknet das übergefüllte Glykogen auf's Neue, wägt es, löst es mit Salzsäure von 2,2%, erhitzt es mit 100 bis 200 ccm dieser Säure in einem Kolben auf dem siedenden Wasserbade 3 bis 4 Stunden und bestimmt dann den gebildeten Zucker in der Art, wie es bereits in dieser Abhandlung beschrieben wird.

Will man noch die Aschenbestimmung ausführen, um die Verunreinigung durch organische Substanz ungefähr kennen zu lernen, so nimmt man das Filter mit dem Glykogenrest und verascht es. Doch lohnt sich wohl diese Mühe kaum, wenn man die Zuckerbestimmung gemacht und sich dadurch einen festen Boden für die Beurtheilung der Analyse geschaffen hat.

Die Methode von F. W. Pavy[1]) zur quantitativen Bestimmung des Glykogenes.

Pavy hat die von Claude Bernard festgestellte Grundthatsache, betreffend die Isolation des Glykogenes der Organe, zur quantitativen Analyse ausgebildet.

1) F. W. Pavy, The Physiology of the Carbohydrates p. 64. London 1894.

Pavy führt die Organe durch Kochen mit 10%iger Kalilauge in Lösung über, fällt aus dieser das Glykogen mit Alkohol, verwandelt das Glykogen in Glukose und bestimmt diese durch Titration mit einer eigenthümlichen Kupferlösung. Pavy beschreibt sein Verfahren selbst folgendermaassen:

„Das Verfahren besteht darin, die zu untersuchende Substanz in „den gelösten Zustand überzuführen und die Eiweissstoffe hinreichend „zu ändern, um zu verhindern, dass sie als solche bei der nach-„herigen Behandlung mit Alkohol gefällt werden. Wenn dies nicht „erreicht wird, ist ungeänderter Eiweissstoff während des Theiles der „Analyse vorhanden, in dem die Inversion des Glykogenes durch „Schwefelsäure vollzogen werden soll. Durch die Biuretreaction stören „später diese ungeänderten Eiweissstoffe die Analye des Zuckers „mit Hülfe der ammoniakalischen Kupferlösung.

„Feinste Pulverisirung ist eine wichtige Bedingung zur Erzielung „der Lösung in Kalilauge. Bei meinem Verfahren, welches vorherige „Extraction mit Alkohol voraussetzt, wird die Substanz leicht in „einem Mörser zu einem feinen Pulver zerrieben; wenn wirklich eine „feine Pulverisation erreicht worden ist, genügt, wie ich bei meinen „Untersuchungen über die Glykosidconstitution der Proteïnstoffe er-„fahren habe, eine geringere Stärke der Kalilauge und eine kürzere „Kochdauer, als ich sie früher vorschrieb, um die gewünschte Wirkung „zu erzielen. Wenn die Substanz nicht der Vorbehandlung mit „Alkohol unterworfen worden ist, so wird dieselbe nur langsam von „der Kalilauge durchdrungen, woraus sich die lange Zeit erklärt, „welche andere Forscher zur Erzielung der Lösung anwenden mussten. „Ein wichtiger Punkt ist noch zu erwähnen. Andere Forscher haben „sich offener Gefässe bedient. So erhielt ich viele Jahre wider-„sprechende Ergebnisse. Dies zeigte, dass ein Fehler vorlag. Dies „führte mich zur Anwendung des Rücklaufkühlers, den ich für einen „wesentlichen Theil des Verfahrens halte.

„Um zu zeigen, dass keine merkbare materielle Zerstörung des „Glykogenes durch meine Methode bedingt ist, will ich einen vor „Kurzem ausgeführten Versuch genau beschreiben. Etwas Glykogen, „welches mit Hülfe der Kalimethode der Kaninchenleber entnommen „war und als frei von Dextrin vorausgesetzt werden darf, wurde in „Wasser gelöst. Hiervon wurden 40 ccm einfach in 500 ccm Methyl-„alkohol gegossen, um das Glykogen niederzuschlagen. — Andere „40 ccm wurden auf 10% KOH gebracht und eine halbe Stunde „gekocht, in eine entsprechende Menge von Alkohol gegossen und „mit Essigsäure neutralisirt. — Der Niederschlag der ersten 40 ccm „schied sich bald in Flocken aus, über denen vollkommen klare

„Flüssigkeit sich befand. Der Niederschlag von den anderen 40 ccm „— wie es nach Kochen mit Kali zu sein pflegt — schied sich sehr „fein vertheilt aus und setzte sich nur sehr langsam ab. In drei „Tagen war die Flüssigkeit klar; der Niederschlag wurde nun ge„sammelt, mit Schwefelsäure in Zucker übergeführt und letzterer be„stimmt. Das Glykogen, welches wieder erhalten worden ist, betrug

„im ersten Versuch . . . . 0,166 g
„im zweiten „ . . . . 0,162 „

„Durch das Kochen mit Kali hat ein Verlust von nur 4 mg statt„gefunden, was 2,4 % entspricht.

„In einem anderen, ähnlichen Versuche ergaben sich
„nach Kochen mit Kali . . . . 0,110 g gegenüber
„der vor dem Kochen vorhandenen Menge von 0,112 g

„Das entspricht einem Verlust von 1,8 %.

„Wie ich in meinem Werke (p. 152) erwähnte, widerstehen die „Dextrine der Einwirkung des Kalis nicht in gleicher Weise wie „Glykogen und Stärke, so dass, wenn eine dieser beiden Substanzen „noch so wenig geändert wurde, ein grösserer oder geringerer Verlust „beim Kochen mit Kalilauge beobachtet werden wird. Das Glykogen, „welches in dem oben angeführten Versuche benutzt wurde, war „durch Behandlung der Leber mit Kalilauge erhalten worden.“

„Es ist wesentlich[1]), dass die Substanz so fein als möglich „pulverisirt wird, damit die stickstoffhaltige Materie die volle Ein„wirkung der 10 % igen Kalilauge erfahre und so weit verwandelt „werde, dass sie bei der späteren Titration mit der Kupferlösung „nicht mehr die störende Biuretreaction gebe. Einige Gramm des „getrockneten Leberpulvers werden mit 50 ccm einer Kalilauge von „10 % in eine Flasche gebracht. Es ist vortheilhaft, die Mischung „24 Stunden kalt stehen zu lassen, weil dadurch sicherer vollständige „Lösung erzielt wird, wenn man dann 30 Minuten kocht.

„Um eine Vermehrung der Concentration der Kalilauge durch „Verdunstung auszuschliessen und die durch das Kochen mögliche „Zerstörung von Kohlehydrat zu vermeiden, sollte die Operation „an einem Rücklaufkühler ausgeführt und zur Beseitigung des „Schäumens eine grössere Flasche in Anwendung gezogen werden.

„Die 50 ccm werden darauf in ungefähr 500 ccm Methylalkohol „gegossen, um die Kohlehydrate zu trennen und niederzuschlagen. „Wendet man weniger Alkohol an, läuft man Gefahr, dass die

1) F. W. Pavy, The Physiology of the Carbohydrates p. 63. London 1894.

„Fällung unvollständig ist. Das Becherglas wird bis zum folgenden „Tag bei Seite gestellt; so vollzieht sich die vollständige Abscheidung, „so dass die nachfolgende Filtration erleichtert ist.

„Zur Filtration sollte vorzugsweise ein Bausch Glaswolle „gebraucht werden. Bei der Anwendung von Filtrirpapier, das nicht „bloss aus Cellulose besteht, sondern ausserdem zuweilen Stärke „enthält, läuft man Gefahr, einen Glykose bildenden Stoff dem ge- „fällten Stoff (Glykogen) zuzuführen, wenn man ihn nachher durch „Auswaschen des Filters in Lösung bringt.

„Die Fällung wird auf der Glaswolle gründlich mit Alkohol „gewaschen, der Glaswollenbausch in ein Becherglas gebracht und „der Trichter mit wenig heissem Wasser nachgespült. Wenn zum „Waschen viel Wasser gebraucht worden ist, soll durch Verdunstung „das Volum auf ungefähr 50 ccm vermindert werden. Nachdem „das Product in eine Flasche von passender Grösse übergeführt und „durch Zusatz von Schwefelsäure eine Lösung desselben von 2 % „erhalten worden ist, wird erhitzt, um nach den später zu gebenden „Vorschriften einen Kupferoxyd reducirenden Stoff zu erzeugen.

„Ein gewisser Betrag von ungelöster dunkler Materie wird „gewöhnlich nachher bemerkt, und es ist anzurathen, diese durch „Filtration zu entfernen, ehe man zur Neutralisation schreitet. Sonst „löst es sich durch die angewandte Kalilauge und stört bei der „nachfolgenden Titration durch Erzeugung eines dunkler gefärbten „Productes. Das Filter soll klein genug sein, so dass es gut aus- „gewaschen werden kann, ohne zu sehr das Volum der Lösung zu „vergrössern. Hierauf wird die Säure vorsichtig mit Kali neutralisirt. „Dies führt zu einer ferneren Ausscheidung in der Form eines „dunkel gefärbten, zuweilen beträchtlichen Niederschlages. Dieser „sollte durch ein trockenes Filter getrennt werden, nachdem die „Flüssigkeit mit Wasser zu einem bestimmten Volum aufgefüllt „worden ist.

„Der Gehalt an Glukose wird nun durch Titration mit dem „ammoniakalischen Kupferreagens festgestellt, und das Ergebniss kann „ausgedrückt werden als Glukose oder durch Rechnung als Glykogen. „Die Aequivalente von Glukose und der Amylosegruppe entsprechen „den Formeln $C_6H_{12}O_6$ und $C_6H_{10}O_5$ — sind beziehungsweise 180 „und 162: der Bruch $\frac{162}{180} = 0,9$, als Multiplicator zur Verwandlung „von Glukosezahl in Glykogenzahl."

Quantitative Bestimmung des Zuckers durch die ammoniakalische Kupferlösung nach Pavy[1]).

Pavy beschreibt seine eigenthümliche Methode in einer so breiten und doch dunklen Art, dass dies ein Grund sein mag, wesshalb sie keine allgemeine Anwendung gefunden hat. Es ist desshalb nicht zu vermeiden, möglichst sinngetreu Pavy's Darstellung wiederzugeben.

Die Bedeutung der ammoniakalischen Kupferoxydlösung besteht darin, dass das durch die reducirende Wirkung des Zuckers entstehende Kupferoxydul (Cu_2O) sich nicht als ein rothes Pulver abscheidet, sondern in farbloser Lösung bleibt. Der Vorgang der Reduction macht sich so nur durch ein allmähliches Schwinden der Farbe bemerkbar, und es besteht keine Schwierigkeit, das Ende der Reaction genau zu erkennen. Die Gegenwart des Ammoniaks stört die Reduction in keiner Weise. Sie ist geradezu vortheilhaft, weil das Ammoniak die Tiefe der Farbe der Kupferlösung steigert. Die Reaction wird dadurch empfindlicher gemacht. Ein Punkt von grosser Wichtigkeit liegt ferner darin, dass die Gegenwart des Ammoniaks die Lösung haltbarer macht. Denn solange die Lösung in Contact mit der Luft ist, muss das Kupfer im vollkommen oxydirten Zustande verharren und die Entstehung eines Niederschlages verhindert werden.

Die ammoniakalische Kupferoxydlösung Pavy's hat folgende Zusammensetzung:

Kupfersulfat in Krystallen	4,158	g
Kalium-Natrium-Tartrat	20,400	„
Kaliumhydroxyd	20,400	„
Ammoniaklösung von (0,880 sp. Gew.) .	300,000	ccm

Aufgefüllt mit destillirtem Wasser zu 1 Liter.

Bei der Herstellung des Reagens löst man in einem Gefäss das Kaliumhydroxyd und Tartrat mit Wasser und das Kupfersulfat in einem anderen Gefäss. Für Lösung des letzteren ist Erhitzung nöthig. Nach vollkommen eingetretener Lösung giesst man sie in die Mischung des alkalischen Tartrates, fügt, sobald die Abkühlung

1) F. W. Pavy, Journ. of the chem. Soc. vol. 37 p. 512. 1880. — F. W. Pavy, The Lancet. March 1884. — F. W. Pavy, The Physiology of the Carbohydrates p. 58. 1894. — O. Hehner, Chem. Centralbl. 1879 S. 406. — Zeitschr. f. analyt. Chemie Bd. 19 S. 100. — O. Hehner, The Analyst vol. 6 p. 218. — Zeitschr. f. analyt. Chemie Bd. 22 S. 447. 1883.

sich vollzogen hat, die Ammoniaklösung hinzu und füllt mit destillirtem Wasser zu einem Liter auf.

10 ccm dieser Kupferlösung entsprechen 0,005 g Glukose.

Pavy verlangt, dass der Titer der Lösung für jeden physiologischen Versuch dadurch geprüft werde, dass man gewogene Quantitäten Zucker bestimmt. Pavy benutzt hierzu 0,250 g Rohrzucker, den er mit 50 ccm Citronensäure von 2 % in Invertzucker überführt. Nach Abkühlung wird mit Kalilauge neutralisirt und mit destillirtem Wasser auf 250 ccm aufgefüllt.

Bei der Anwendung der Kupferlösung sind 10 ccm und 5 ccm zur Arbeit geeignete Mengen. Durch Verdünnung der zu untersuchenden Probe erreicht man ebenso genaue Ergebnisse, als wenn man mehr Reagens und eine weniger verdünnte Zuckerlösung anwendet.

Der zur Ausführung der Titration geeignetste Apparat besteht aus einem Fläschchen von ungefähr 150 ccm Inhalt. Der Kork in der weiten Oeffnung trägt 2 Bohrungen. Die eine nimmt das Abflussrohr einer Mohr'schen Bürette auf, die andere dient dazu, der Luft und den Gasen einen Ausweg zu gestatten, wenn die Kupferlösung in dem Fläschchen gekocht wird. Pavy gebraucht eine Schraubeneinrichtung, um den Abfluss der zuckerhaltigen Lösung in das Fläschchen reguliren zu können. Die 10 ccm oder 5 ccm der Kupferlösung kommen in dieses Fläschchen mit 20 ccm destillirten Wassers. Ein Bunsen'scher Brenner dient zur Erhitzung der Lösung im Fläschchen. Sobald dieselbe in gutes Kochen gekommen ist, lässt man die Zuckerlösung aus der Bürette so einfliessen, dass ungefähr 60 bis 100 Tropfen in der Minute ausfliessen, entsprechend der auf die Farbe ausgeübten Wirkung. Um schärfer den Augenblick erkennen zu können, wann Farblosigkeit eintritt, steht hinter der Flasche ein weisser Hintergrund von Milchglas. Sobald Farblosigkeit eingetreten ist, hemmt man den weiteren Zufluss und liest an der Bürette ab, wieviel Cubikcentimeter Zuckerlösung nöthig waren, um Farblosigkeit hervorzubringen. —

Der Versuch soll mehrmals wiederholt werden; Pavy beschreibt noch verschiedene Vorsichtsmaassregeln, die bei der Ausführung der Analyse beachtet werden sollen, auf die hier nicht eingegangen werden kann.

Es ist schwer, sich ein sicheres Urtheil über den Werth von Pavy's Methode zu bilden mit Rücksicht auf die Frage ihrer allgemeinen Anwendbarkeit. Denn es geht aus allen Aeusserungen Pavy's unzweideutig hervor, dass ihm die grundlegenden Unter-

suchungen von F. Soxhlet[1]) über das Verhalten der Zuckerarten zu alkoholischen Kupfer- und Quecksilberlösungen unbekannt geblieben sind. Soxhlet weist nach, dass die Concentration der Zuckerlösung und vieles Andere einen Einfluss auf das Titrationsergebniss hat, während Pavy dies nicht beachtet. Es scheint, dass Pavy in jedem einzelnen Falle durch Controlversuche sich gesichert hat und sichern musste, weil die Methode keine allgemeine Anwendung erlaubt.

Die quantitative Analyse des Glykogenes nach Pflüger.

Vorbemerkungen.

Die Art der Ausbildung der bisher beschriebenen Methoden hatte ihren Grund in dem viele Jahre gehegten Glauben, dass die Kalilauge, welche zur Lösung der Organe bei der Glykogenanalyse benutzt wird, stets eine kleinere oder grössere Menge von Glykogen zerstöre. Auch F. W. Pavy war dieser Ansicht und suchte desshalb durch möglichste Zerstäubung der Organe die Lösung derselben durch Kalilauge so zu erleichtern, dass nicht allzu lange Zeit hierzu nöthig war. — Da kein anderes, besseres Mittel bekannt war, um das Glykogen der Analyse zugänglich zu machen, und da die Zerstörung des Glykogenes durch Kalilauge die Zuverlässigkeit dieser Methode durchaus erschütterte, prüfte ich die verhängnissvolle Thatsache eingehend. Ich gelangte zu dem Ergebniss, dass selbst concentrirte Kalilauge das normale Glykogen der Organe nicht angreift. Ich fand, dass dieses normale Glykogen nur mit Sicherheit erhalten werden kann, wenn es mit Ausschluss der Brücke'schen Reagentien dargestellt worden ist. Denn der bisher festgehaltene Irrthum, dass Glykogen durch Kalilauge zerstört werde, hat seinen Grund darin, dass durch die Brücke'schen Reagentien eine Veränderung des Glykogenes bewirkt worden war. Die Unangreifbarkeit des normalen Glykogenes durch concentrirte Kalilauge ist eine Frage von grundsätzlicher Bedeutung. Es wird desshalb nöthig sein, genau die Versuche anzugeben, welche die Beweise erbringen und den Leser überzeugen.

Um diese Versuche besser verstehen zu können, muss daran erinnert werden, dass ich in einer gemeinsam mit Dr. J. Nerking durchgeführten Untersuchung eine Methode ausarbeitete, um Glykogen aus einer alkalischen Organlösung so auszufällen, dass alles Glykogen fast ohne Stickstoffsubstanz, d. h. fast rein, abgeschieden wird. Die

1) Dr. F. Soxhlet, Journal f. prakt. Chemie [2] Bd. 21.

Vorschrift[1]) lautet: Wenn 1 Volum Fleischlösung 3% KOH und 10% JK enthält, wird durch ½ Volum Alkohol von 96% Tr. alles Glykogen ohne begleitendes Eiweiss ausgefällt.

Claude Bernard löste schon die Organe in Kalilauge und fällte das Glykogen mit Alkohol. Es war seine Ansicht, dass selbst sehr starke Kalilauge das Glykogen nicht wesentlich veränderte. Eine geringe Veränderung leugnete er nicht; quantitative Versuche aber, welche den Satz der Unangreifbarkeit des Glykogenes durch siedende Kalilauge sicher bewiesen, sind weder von ihm noch von anderen Forschern angestellt worden.

Der Wiener Physiologe Brücke war auch der Ansicht, dass das Glykogen durch siedende Kalilauge nicht angegriffen werde, gab aber zu, dass ein Beweis nicht vorliege[2]). Geleitet durch die Erkenntniss, dass das aus alkalischer Lösung nach Claude Bernard gefällte Glykogen immer mehr oder weniger durch verschiedene fremdartige Stoffe, besonders aber durch Eiweiss, verunreinigt sei, fand er dann in dem Kaliumquecksilberjodid ein Mittel, bei Gegenwart von Salzsäure das Glykogen von der Verunreinigung fast ganz zu befreien. Von jetzt ab begann man die Eigenschaften des so gereinigten Glykogenes genauer zu erforschen.

Hierbei stellte sich dann auf Grund der Untersuchungen von v. Vintschgau und Dietl[3]), die durch R. Külz[4]) und Pflüger[5]) bestätigt wurden, heraus, dass sogar verdünnte Kalilauge von 1—2% das Glykogen zersetzte. Wenn dies wahr ist, so kann die Lösung eines glykogenhaltigen Organes in siedender Kalilauge unmöglich das gesammte Glykogen für die quantitative Analyse liefern. Alle nach dieser Methode ausgeführten Bestimmungen müssen zu kleine Werthe für das Glykogen ergeben haben. Es war nothwendig, ein Urtheil zu gewinnen, um die Grösse dieses Beobachtungsfehlers festzustellen. Ich veranlasste desshalb Herrn Dr. chem. Josef Nerking, den chemischen Assistenten des mir unterstellten physiologischen Institutes, den Einfluss der Concentration der siedenden Kalilauge und der Dauer ihrer Einwirkung auf das Glykogen zu untersuchen. Er gelangte zu dem Ergebniss[6]), dass die Anwendung

---

1) Pflüger u. Nerking, Pflüger's Archiv Bd. 76 S. 531. 1899.

2) Brücke, Sitzungsberichte d. kais. Akademie der Wissenschaften zu Wien, II. Abth. Bd. 63. 1871.

3) v. Vintschgau u. Dietl, Pflüger's Archiv Bd. 13 S. 253. 1876.

4) R. Külz, Zeitschr. f. Biol. Bd. 22 S. 161. 1886.

5) Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 75 S. 164. 1899.

6) Nerking, Pflüger's Archiv Bd. 81 S. 39.

der Kalilauge aufzugeben sei, weil sie in unberechenbarer Weise bald die Ausbeute an Glykogen vermehre, bald sie vermindere. Zwei Processe nahm Nerking zur Erklärung der Wirkung des Kalis an:

„Einmal wird durch den Einfluss der Kalilauge fortwährend „neues Glykogen aufgeschlossen oder abgespalten, gleichzeitig aber „auch schon gebildetes Glykogen durch die Kalilauge zerstört. Je „nachdem der eine oder andere Process vorwiegt, wird man mehr „oder weniger Glykogen erhalten.“

Wenn Nerking's Auffassung berechtigt ist, müssen alle mit der Kalimethode ausgeführten Glykogenanalysen als werthlos bezeichnet werden. Fast alle Glykogenanalysen sind aber nach dieser Methode ausgeführt.

Ich musste jetzt daran denken, dass schon Richard Külz darauf aufmerksam gemacht, dass das Glykogen nach Aufschliessen der Organe mit Kalilauge und nach Ausfällung der Eiweissstoffe durch das Brücke'sche Reagens pulvrig gefällt wird mit meist geringer Neigung, der Glaswand wie Harz anzukleben. — Im Gegensatz hierzu beobachtete Külz, dass mehrfach nach Brücke-Külz gereinigtes Glykogen, das dann mit 2 %iger Kalilauge gekocht wird, meist nicht mehr flockig durch Alkohol zur Abscheidung gelangt, sondern wie ein durchsichtiges Harz sich allmählich der Wand des Gefässes anlegt. Das spricht dafür, dass die häufige Einwirkung der Brücke'schen Reagentien, wie sie bei der wiederholten Reinigung des Glykogenes in Anwendung kommen, eine Aenderung der Substanz bedingt.

Ich musste mir also jetzt die Frage vorlegen:

Ist das Glykogen der Organe vielleicht ein anderer Stoff als das nach Brücke dargestellte? Ist jenes vielleicht unangreifbar gegen Kalilauge, während dieses — durch Brücke's Reagentien verändert — angreifbar geworden ist?

Zunächst waren also Versuche mit Glykogen anzustellen, das mit den Reagentien Brücke's in keine Berührung gekommen war.

Beweise, dass Glykogen, welches in starker Kalilauge gelöst ist, beim Sieden nicht zersetzt wird:

Abschnitt I der Versuche.

Reihe I.

Glykogen, dargestellt mit Ausschluss der im Fleisch enthaltenen Säure, mit Ausschluss der Aufschliessung durch Kochen mit Kali, mit Ausschluss der Reagentien von Brücke.

700 g Brei frischen Pferdefleisches in Porzellanschale mit gepulvertem CO_3Ca zerrieben und in einen Kolben von 1,5 Liter Gehalt eingetragen, der 700 ccm siedendes Wasser enthielt. Dann im siedenden Wasserbad 20 Stunden erhitzt, durch gehärtetes Faltenfilter gegossen und das klare Filtrat mit Kaliumoxalat ausgefällt, abermals filtrirt. Erhalten

830 ccm Filtrat,
hinzugefügt 83 g JK
50 ccm Kalilauge von 72 %.

Die Lösung enthält also annähernd 4,1 % KOH. Gefällt mit 420 ccm Alkohol von 96 % Tr. Ausscheidung feinsten, alle Filter theilweise durchsetzenden Staubes. Fällung wird gewaschen mit folgender Mischung:

666 ccm Kalilauge von 4 %
333 „ Alkohol von 96 %
66 g JK.

Eine Probe des so gewaschenen Glykogenes in Wasser gelöst gibt mit Brücke's Reagens nicht die Spur von Trübung.

Zur Entfernung des dem Glykogen anhaftenden Kalis wird dasselbe erst wiederholt auf dem Filter mit Alkohol von 90 % Tr. gewaschen, und weil dies nicht zum Ziele führt, wurde gelöst mit sterilisirtem kaltem Wasser und gefällt mit viel Alkohol. Es scheidet sich bröckelig und in Klumpen aus.

Den anderen Morgen wird das Glykogen abfiltrirt, mit 86 %igem Alkohol bis zum Verschwinden der alkalischen Reaction gewaschen. Mit sterilisirtem Wasser wird das Glykogen aufgelöst, in einen Literkolben gebracht und bis zur Marke aufgefüllt.

Aus derselben Bürette werden nun mehrere Portionen zu je 100 ccm abgemessen zu folgenden Versuchen:

Versuch I.

Es handelt sich zuerst darum, zu wissen, wieviel Glykogen in 100 ccm der Lösung enthalten sind.

100 ccm Glykogenlösung in einen 500 ccm-Kolben gemessen, 100 ccm Lösung von ClH 4,4 % und ClH von 2,2 % q. s. bei nicht ganz vollkommener Auffüllung des Kolbens.

Durch dreistündige Erhitzung wird nach Abkühlung erhalten aus 81,3 ccm Zuckerlösung in

Analyse 1. 0,1417 Cu_2O (Rohr 3)
„ 2. 0,1425 Cu_2O (Rohr 4)

Mittel 0,1421 Cu_2O = 0,1262 Cu = 0,0576 Zucker.

Controlle ergibt:

nach Volhard = 0,1254 Cu = 0,0572 Zucker
durch Wägung = 0,1262 Cu = 0,0576 „

Gemäss Volhard haben wir also

100 ccm Glykogenlösung = 0,3518 Zucker.

Versuch II.

Versuch I musste mit der Abänderung wiederholt werden, dass das Glykogen vor der Invertirung erst genau so gefällt wurde, wie das bei den eigentlichen Versuchen geschah. In's Becherglas

50 g JK
100 ccm Wasser
100 „ Kalilauge von 71,48 %
200 „ Wasser
500 „ Alkohol
100 „ Glykogenlösung.

Das Glykogen scheidet sich sofort in feinen Flöckchen aus, die in klarer Flüssigkeit schwimmen. Filtrirt schnell und klar durch schwedisches Filter. Glykogen gewaschen auf Filter mit 80 %igem Alkohol bis zum Verschwinden der alkalischen Reaction. Mit ClH von 2,2 % wird dasselbe, da es sich sehr leicht löst, in einen 500 ccm-Kolben filtrirt und invertirt. Gefunden aus 81,3 ccm Zuckerlösung in

Analyse 1. 0,1407 Cu_2O (Rohr 3) = 0,125 Cu
„ 2. 0,1408 Cu_2O (Rohr 4).

Die Controlle liefert

nach Volhard 0,1249 Cu = 0,0569 Zucker
durch Wägung 0,1250 Cu.

Also 100 ccm Glykogenlösung = 0,3500 Zucker.

Versuch I, bei dem das Glykogen nicht gefällt, also kein Verlust möglich war, ergab

100 ccm Glykogenlösung = 0,3518 Zucker.

Versuch II, bei dem die alkalische Glykogenlösung (14,3 % KOH) mit einem **gleichen Volumen Alkohol** gefällt wurde:

100 ccm Glykogenlösung = 0,3500 Zucker.

Es ist also bewiesen, dass auf diese Weise das Glykogen ohne Verlust ausgefällt wird.

Versuch III.

100 ccm Glykogenlösung
+ 100 „ Kalilauge von 71,9 %

in ein 200 ccm-Kölbchen und 2 1/2 Stunde im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlung Kölbchen in ein Becherglas entleert, 300 ccm Wasser, zum Spülen benutzt, hinzugefügt 50 g JK, gelöst, mit 500 ccm Alkohol von 66 % Tr. gefüllt: pulvrig, nicht am Glase klebend.

Nach Waschung mit einer Lösung von gleichem Gehalt an KOH und Alkohol wird das Glykogen in 2,2 %iger ClH gelöst und in dem 500 ccm-Kölbchen invertirt. Nach Abkühlung mit 2,2 % ClH bis zur Marke aufgefüllt. 81,3 ccm Zuckerlösung liefern in

Analyse 1. 0,1385 Cu_2O (Rohr 8)
„ 2. 0,1392 Cu_2O (Rohr 9).

Die Controlle ergibt
nach Volhard 0,1238 Cu = 0,0564 Zucker
durch Wägung 0,1232 Cu.

Also gemäss Volhard
100 ccm Glykogenlösung = 9,3469 Zucker.

Versuch IV.

Wie Versuch III ausgeführt. Das Kochen dauert aber 22 Stunden.
Durch Wägung erhalten in:

Analyse 1. 0,1380 Cu_2O (Rohr 3)
„ 2. 0,1385 Cu_2O (Rohr 4)
Mittel 0,1383 Cu_2O = 0,1228 Cu.

Controlle liefert
nach Volhard = 0,1245 Cu = 0,0567 Zucker.

Also gemäss Volhard:
100 ccm Glykogenlösung = 0,3490 Zucker.

Dieser Versuch beweist, dass das Glykogen des Fleisches, das noch nicht mit KOH-Lauge gekocht worden ist, durch Kochen mit sehr starker Kalilauge nicht angegriffen wird. Man kann also nicht sagen, dass die Kalilauge das Glykogen der Organe in einen zersetzbaren und nicht zersetzbaren Theil spalte.

Es bleibt nur die Möglichkeit, dass in den Organen ein Glykogendextrin vorkommt, welches löslich in Weingeist ist und sich darum der Fällung, also auch der Prüfung entzogen hat. —

Der wesentliche Inhalt der Reihe I findet sich kurz zusammengestellt in der beifolgenden Tafel I.

Tafel I. (Reihe I.)

Glykogen, das weder mit heisser Lauge noch Brücke's Reagentien in Berührung kam, aus neutralisirtem Fleischbrei.

Nr.	100 ccm Glykogenlösung, ohne Fällung des Glykogenes unmittelbar invertirt, liefern an Zucker in g	100 ccm Glykogenlösung nach Fällung des Glykogenes aus stark alkalischer Lösung mit einem gleichen Volum Alkohol liefern an Zucker in g	100 ccm Glykogenlösung, gekocht $2^1/_2$ Stunde mit 100 ccm Lauge von 71,9 % KOH, liefern nach Fällung mit Alkohol Zucker in g	100 ccm Glykogenlösung, gekocht 22 Stunden mit 100 ccm Lauge von 71,9 % KOH, liefern nach Fällung mit Alkohol Zucker in g
I	0,3518	—	—	—
II	—	0,3500	—	—
III	—	—	0,3469 [1])	—
IV	—	—	—	0,3490

Reihe II.

Wasserauszug aus neutralisirtem Fleischbrei. Fällung des Glykogenes mit Alkohol; Erhitzung mit starker Kalilauge.

1 kg frischer Brei von Pferdefleisch mit 1 Liter siedenden Wassers in Porzellanschaale gemischt, mit Soda neutralisirt und 24 Stunden in Flasche im siedenden Bad erhitzt.

500 ccm Filtrat mit 1000 ccm Alkohol von 96 % Tr. gefällt. Filtrirt. Fällung in absolutem Alkohol zerrieben. Filtrirt. Mit Aether in Flasche verschlossen: Filtrirt: feinster Staub erhalten.

Nach Verdunstung des Aethers wird der Staub in eine Literflasche geschüttet, die kohlensäurefreies siedendes Wasser enthält. Nach Abkühlung filtrirt und ohne weitere Reinigung des Glykogenes sofort der Versuch in's Werk gesetzt. Dies Glykogen ist also weder mit Säuren noch mit Kali in Berührung gekommen, enthält also Ver-

1) Der etwas kleinere Werth hat seinen Grund darin, dass die Röhrchen 8 und 9 ein wenig leckten und desshalb nicht mehr gebraucht wurden.

unreinigungen. Bei dieser Reihe zeigte sich, dass das bisher tadellose Röhrchen R_3 1 bis 2 mg weniger Cu_2O ergab als das Röhrchen 4. Es konnten desshalb nur Versuche verglichen werden, die entweder nur mit R_4 oder nur mit R_3 ausgeführt sind. Desshalb sind jetzt 2 Reihen zu beschreiben.

A. Reihe mit Röhrchen 4.

Versuch I.

200 ccm Glykogenlösung + Wasser q. s. in 500 ccm-Kölbchen mit ClH zur Erzielung einer Lösung von 2,2 % ClH: angewandt 81,3 ccm invertirter Lösung:

Rohr 4 ergibt 0,1172 Cu = 0,132 Cu_2O.
Nach Volhard 0,10818 Cu = 0,0487 Zucker.

Also 100 ccm der Glykogenlösung liefern 0,150 Zucker.

Versuch II.

Genau wie Versuch I.

Durch Wägung 0,117 Cu.
Nach Volhard 0,1075 Cu = 0,0484 Zucker.

Also 100 ccm der Glykogenlösung liefern 0,149 Zucker.

Versuch III.

200 ccm Glykogenlösung + 100 ccm Kalilauge von 71,96 im 300 ccm-Kölbchen 17 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlung ausgegossen und mit Wasser auf 500 ccm aufgefüllt. Gefällt mit 500 ccm Alkohol von 96 % Tr. Nach 2 Stunden durch schwedisches Filter. Glykogenflocken bleiben fast ganz im Becherglas. Filter mit Wasser gewaschen, welches in das Becherglas abfliesst und das Glykogen löst. Neutralisation mit ClH und Zusatz eines gleichen Volums von 4,4 % ClH. Das Ganze in einen 500 ccm-Kolben gebracht und mit 2,2 % ClH q. s. aufgefüllt. Invertirt.

81,3 ccm liefern:

0,1217 Cu_2O = 0,1081 Cu.

Nach Volhard = 0,10937 Cu = 0,0493 Zucker.

Also:

100 ccm Glykogenlösung = 0,1516 Zucker.

Versuch IV.

Genau wie Versuch III durchgeführt. 81,3 ccm Lösung:

Durch Wägung 0,1239 Cu_2O = 0,11002 Cu.
Nach Volhard 0,10918 Cu = 0,0492 Zucker.

Also:

100 ccm Glykogenlösung = 0,1513 Zucker.

B. Reihe mit Röhrchen 3.

Versuch V.

Genau wie Versuch I ausgeführt. 81,3 ccm Zuckerlösung liefern:
Durch Wägung 0,1273 Cu_2O = 0,113 Cu.
Nach Volhard 0,105 Cu = 0,0472 Zucker.

Also:

100 ccm Glykogenlösung = 0,1450 Zucker.

Versuch VI.

Genau wie der vorhergehende Versuch. 81,3 ccm Zuckerlösung liefern:

Durch Wägung 0,1283 Cu_2O = 0,1139 Cu.
Nach Volhard 0,1050 Cu = 0,0472 Zucker.

Also:

100 ccm Glykogenlösung = 0,1451 Zucker.

Versuch VII.

Genau wie Versuch III ausgeführt. 81,3 ccm Zuckerlösung liefern:
Durch Wägung 0,1221 Cu_2O = 0,1084 Cu.
Nach Volhard 0,1075 Cu = 0,0484 Zucker.

Also:

100 ccm Glykogenlösung = 0,1488 Zucker.

Versuch VIII.

Wie Versuch VII. 81,3 ccm Zuckerlösung liefern:

Durch Wägung 0,1106 Cu.
Nach Volhard 0,1092 Cu = 0,0492.

Also

100 ccm Glykogenlösung = 0,1513 Zucker.

Die wesentlichen Thatsachen sind übersichtlich in Tafel II zusammengestellt.

Tafel II. (Reihe II.)

Mit siedendem Wasser aus neutralisirtem Fleischbrei ausgezogenes, mit Alkohol gefälltes Glykogen, das vor der Prüfung

seiner Eigenschaften weder mit Kali noch mit Brücke's Reagentien in Berührung gekommen war.

Nr.	Die Glykogenlösung wird unmittelbar mit ClH versetzt und invertirt. 100 ccm liefern Zucker in g	Dieselbe Glykogenlösung wird bei einem Gehalt von 36 % KOH 17 Stunden lang im siedenden Wasserbad erhitzt. Fällung des Glykogenes mit einem gleichen Volum Alkohol. 100 ccm der Glykogenlösung liefern Zucker in g
Reihe A.		
I	0,1500	—
II	0,1490	—
III	—	0,1520
IV	—	0,1521
Reihe B.		
I	0,1451	—
II	0,1451	—
III	—	0,1488
IV	—	0,1513
Mittel	0,1473	0,151

Zunahme an Glykogen um 2,5 % durch Kochen mit starker Kalilauge.

Die beschriebene Reihe verlangt einige Erklärungen:

1. Ganz auffallend stimmt das bei den Zuckeranalysen gewogene Kupferoxydul mit der nach Volhard ausgeführten Controlle, wenn das Glykogen vor der Invertirung mit starker Kalilauge gekocht worden war. Wo aber die Glykogenlösung ohne vorhergegangene Kalibehandlung sofort invertirt wurde, ergibt die Wägung des Kupferoxyduls immer erheblich höhere Werthe als die nach Volhard bestimmten. Das hat offenbar seinen Grund darin, dass die Eiweissstoffe durch Kochen mit Kalilauge eine Veränderung erfahren, so dass sie durch die alkalische Kupferlösung nach dem Invertiren nicht gefällt werden.

2. Auf den ersten Blick scheint es, als habe die Erhitzung des Glykogenes mit der starken Kalilauge keine Verringerung, sondern eine Vermehrung der Ausbeute erzielt. Es handelt sich aber um kleine Beträge, die nicht sicher über den unvermeidlichen Beobachtungsfehlern liegen. Bedenkt man, dass je nach den Verhältnissen bei der Analyse der Abbau des Zuckers nicht immer gleich weit vorschreitet, so ist es wohl denkbar, dass die Verunreinigungen, welche

durch Kalibehandlung nicht zerstört worden sind, eine Beeinträchtigung der Oxydation des Zuckers bedingen.

3. Die Versuche bezeugen, dass bei Fällung des neutralen Fleischauszuges mit dem doppelten Volum Alkohol kein Glykogen gefällt wird, das durch Kochen mit Kalilauge sich zersetzt.

4. Die Möglichkeit muss aber zugegeben werden, dass in dem Fleischauszug Dextrine enthalten sind, welche erst durch viel grössere Alkoholmengen gefällt werden oder gar in Alkohol löslich sind.

Reihe III.

Eine Lösung von Glykogen wurde ohne die Brücke-schen Reagentien aus Pferdefleisch auf folgende Weise dargestellt.

In einem Kolben von 1250 ccm Gehalt werden eingefüllt:

250 g frischer Brei von Pferdefleisch,
500 ccm Lauge, enthaltend 70,5 g KOH,
500 „ Wasser.

Die Flüssigkeit enthält also, wenn man von der Contraction absieht und 250 g Fleisch = 250 ccm setzt, annähernd 5,6 % KOH. Erhitzung von 1¼ Stunde im siedenden Wasserbad genügt zur Lösung. Nach Abkühlung, Fällung mit 1000 ccm Alkohol 96 % Tr. Filtration. Nach vollkommenem Abtropfen und Waschen des Glykogenes zur Entfernung des Kalis mit Alkohol Lösung in heissem Wasser, Fällung der Lösung mit dem dreifachen Volum Alkohol. Schneeweisses Pulver durch schwedisches Filter filtrirt, mit Alkohol gewaschen und in Wasser gelöst.

Diese Lösung wird zu folgenden drei Versuchen benutzt:

Aus einer 100 ccm-haltigen Bürette werden in je drei Kölbchen von 200 ccm Gehalt 100 ccm der genannten Glykogenlösung abgemessen. In jedes Kölbchen werden noch gebracht 100 ccm einer Lauge, welche 71,79 g KOH enthält. Die Lösung hat also einen Gehalt, der wegen der nicht unbedeutenden Contraction mehr als 35,89 % KOH entspricht. Die drei Kölbchen werden nun zu folgenden drei Versuchsreihen verwerthet:

Kölbchen I.

In ein Becherglas kommen . .	150 ccm H_2O
	50 g JK
Aus dem Kölbchen I ca.. . .	200 ccm Lösung
Kölbchen ausgespült mit. . .	150 „ Wasser
Hinzu	500 „ Alkohol von 96 %
	1000 ccm Lösung.

Das gefällte Glykogen mit Alkohol von 96% bis zum Verschwinden der alkalischen Reaction gewaschen. Invertirt im 300 ccm-Kölbchen.

a) 81,3 ccm = 0,1537 Cu_2O
b) 81,3 ccm = 0,1457 Cu_2O = 129,4 Cu mg.

Nach Volhard:

c) 81,3 ccm = = 129,1 Cu
d) 81,3 ccm = = 130,1

Mittel = 129,6 Cu mg
= 0,592 Zucker
300 ccm = 0,21845 Zucker

Kölbchen II.

Im siedenden Wasserbad zwölf Stunden erhitzt. Abgekühlt.

100 ccm im Becherglas,
50 g JK,
500 ccm Alkohol 96% Tr.,
200 ccm Inhalt des Fläschchens,
200 ccm Wasser, nach Ausspülung des Fläschchens.

Fällung flockig, nicht am Glas klebend. Glykogen mit Alkohol von 96% gewaschen bis zum Verschwinden der alkalischen Reaction. Inversion. Zucker in 300 ccm.

a) 81,3 ccm = 0,159 g Cu_2O = 0,141 Cu.

Nach Volhard:

b) 81,3 ccm = = 0,133 Cu
c) 81,3 ccm = = 0,1317

Mittel = 0,1324 Cu
= 0,0606 Zucker
= 0,2236 Zucker in 300 ccm Lösung.

Kölbchen III

wird 62 Stunden im siedenden Wassserbad erhitzt.

Genau Glykogen wie bei Kölbchen II behandelt.

a) 81,3 ccm = 0,1721 Cu_2O = 0,1528 Cu

Nach Volhard:

b) 81,3 ccm = = 0,1331 Cu
c) 81,3 ccm = = 0,1331 Cu

Mittel = 0,1331 Cu
= 0,0609 g Zucker
und 0,22472 g Zucker für 300 ccm Lösung.

Tafel III. (Reihe III.)

Ohne Anwendung der Brücke'schen Reagentien dargestelltes Glykogen.

Nr.	Je 3 Kölbchen von 200 ccm werden gefüllt mit 100 ccm derselben Glykogenlösung + 100 ccm einer Lauge von 71,79 % KOH; nach dem Kochen wird die Lösung verdünnt, mit einem gleichen Volum Alkohol gefällt und das Glykogen invertirt. Die Kochdauer betrug:		
I	0,0 Stunden	—	—
II	—	12 Stunden	—
III	—	—	62 Stunden

Der ermittelte Zucker ergab sich in g zu:

Nr.			
I	0,2184	—	—
II	—	0,2236	—
III	—	—	0,2247

Aus den mitgetheilten drei Versuchsreihen geht unzweideutig hervor, dass in den Organen der Thiere ein Glykogen enthalten ist, welches mit sehr starker siedender Kalilauge behandelt werden kann, ohne dass es zersetzt wird. Strenger müsste ich sagen: „ohne dass das Glykogen eine Veränderung seiner Wirkung auf die Fehling'sche Lösung erfährt".

Weil ich nun das von mir untersuchte Glykogen immer mit Alkohol aus dem wässrigen Organauszug niedergeschlagen habe, bleibt die Möglichkeit bestehen, dass in den Organen ein Glykogendextrin vorkommt, welches durch Alkohol nicht oder doch nur sehr schwer gefällt wird. Die strenge Entscheidung dieser Frage muss der Zukunft vorbehalten bleiben.

Abschnitt II.

Ueber die Bestimmung des in den Organen enthaltenen Glykogenes.

Nachdem ich bewiesen habe, dass das isolirte Glykogen durch starke Kalilauge nicht zersetzt wird, fragt es sich, ob daraus der Schluss gezogen werden darf, dass die Auflösung thierischer Organe in siedender Kalilauge ebenfalls keinen Verlust an Glykogen bedingt.

Richard Külz, welcher selbst durch eine Reihe[1]) quantitativer

1) R. Külz, Zeitschr. f. Biol. Bd. 22 S. 173.

Versuche bewiesen hatte, dass das von ihm auf das Sorgfältigste gereinigte Glykogen sogar durch verdünnte Kalilauge rasch zersetzt werde, gelangte trotzdem zu der Ansicht, dass bei der mit verdünnter Kalilauge ausgeführten Glykogenanalyse der Organe aus unbekannten Gründen das Glykogen nicht zerstört werde. Richard Külz wurde zu dieser Auffassung durch besondere Versuche geführt, von denen ich eingehend gezeigt habe[1]), dass sie das nicht beweisen, was R. Külz daraus folgert.

Ich selbst gelangte aber zu einer ähnlichen Auffassung wie Külz. Ich verglich die Ausbeute an Glykogen, die ich erhielt, indem ich Organbrei nach der Vorschrift von R. Külz mit verdünnter Kalilauge in Lösung brachte und in einem zweiten Versuche aus derselben Menge desselben Organbreies erst mit Wasser einen grossen Theil des Glykogenes auszog, ehe ich mit Kalilauge den ausgekochten Rückstand aufschloss. Beide Methoden lieferten ungefähr dieselbe Menge Glykogen, obwohl doch bei dem einen Versuche ein grosser Theil des Glykogenes der Wirkung des Kalis nicht unterworfen war. Ohne neue Hypothese musste geschlossen werden, dass das Glykogen des Organes durch die Kalilauge nicht angegriffen worden sei. Da nach den Analysen von v. Vintschgau und Dietl, Richard Külz und mir selbst auf das Sorgfältigste nach Brücke-Külz gereinigtes Glykogen durch dieselbe Kalilauge zersetzt wird, so zog ich den Schluss, dass die Kalimenge, welche bei der Külz'schen Analyse in Anwendung gezogen wird, gerade hinreicht, um Kaliumalbuminat zu bilden, so dass das Eiweiss, weil es das Kali bindet, das Glykogen schützt. — An dieser Erklärung ist vielleicht etwas Wahres.

Nachdem ich nun aber den Beweis geliefert habe, dass man das Glykogen der Organe so isoliren kann, dass es durch starke Kalilauge nicht angegriffen, durch Alkohol pulvrig gefällt wird und nicht am Glase haftend, genau wie bei der Analyse der Organe, wird es wahrscheinlich, dass die Methode der Reinigung des Glykogenes nach Brücke-Külz mit einer Veränderung des eigentlichen Glykogenes verknüpft ist, die sich besonders dadurch bemerkbar macht, dass das Glykogen nicht mehr pulvrig gefällt wird, sondern wenigstens theilweise sich wie ein Harz an die Glaswand anklebt. Schon Richard Külz[2]) hat das besonders hervorgehoben.

Die Vorsicht verlangt, dass wir demnach aus dem Verhalten des isolirten Glykogenes nicht ohne Weiteres auf das Verhalten desselben bei der Analyse der Organe schliessen. Desshalb musste die

---

1) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 75 S. 123.
2) R. Külz, Zeitschr. f. Biol. Bd. 22 S. 173.

Thatsache erhärtet werden, ob längeres Erhitzen der Organe mit Kalilauge einen Verlust an Glykogen bedinge. Folgende zwei Reihen sind desshalb angestellt.

Reihe IV.

500 ccm Wasser,
500 ccm Lauge von 72,5 % KOH,
264 g frischer Pferdefleischbrei.

Also enthalten annähernd 1200 ccm Lösung 362,5 g KOH. In dieser Lösung von 30,2 % KOH löst sich beim Erhitzen im Wasserbad das Fleisch in 1/2 Stunde. Sofort wird aufgehört und durch ein gehärtetes Faltenfilter filtrirt.

Versuch I.

100 ccm Filtrat werden nach der Methode von Pflüger-Nerking auf Glykogen untersucht. Letzteres wird invertirt und nach meiner Methode das Cu_2O bestimmt.

Es ergab sich:

Das Fleisch enthielt, nachdem es 1/2 Stunde mit 30 % Kalilauge aufgeschlossen war, eine Glykogenmenge von

1,882 %.

Versuch II.

500 ccm desselben Filtrates wurden in einem 500 ccm-Kolben 42 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlung wurde aufgefüllt genau auf 500 ccm und wie in Versuch I das Glykogen bestimmt. Gefunden:

1,864 %.

Es ist ein Verlust von nicht ganz 1 % vorhanden, der in den Beobachtungsfehlern liegt.

Reihe V.

Versuch I.

In einen Kolben von 1250 ccm werden eingetragen:

50 ccm Lauge von 72,5 % KOH,
100 ccm Wasser

zum Sieden erhitzt, allmählich hinzugefügt 200 g Brei von frischem Pferdefleisch. Die Mischung enthielt also annähernd 12 % KOH. Das Fleisch wird in wenigen Minuten fast vollständig gelöst. Abgekühlt und auf 1250 ccm aufgefüllt. Ganz genau wär dies nicht

erreichbar, weil eine starke weisse Fettemulsion die obere Grenze der wässrigen Flüssigkeit scharf zu bestimmen unmöglich machte. Durch gehärtetes Faltenfilter filtrirt. Gefällt mit 120 g JK + 600 ccm Alkohol. Glykogen abfiltrirt und gewaschen mit folgender Mischung:

1000 ccm Wasser,
100 g JK,
500 ccm Alkohol von 96 % Tr.,
50 ccm Lauge von 72,5 % KOH.

Dann drei Mal mit Alkohol von 66 % gewaschen, der ClNa enthielt. Die ganze Ausbeute wird in 500 ccm Wasser gelöst. Hiervon werden 100 ccm abgemessen, nochmals nach Pflüger-Nerking gefällt, gewaschen, invertirt im 500 ccm-Kolben, der zuletzt bis zur Marke gefüllt wird. 81,3 ccm Zuckerlösung liefern:

Analyse 1.: 0,2040 Cu_2O (Rohr 3)
Analyse 2.: 0,2043 Cu_2O (Rohr 4)
= 0,0847 g Zucker.

Also waren in den 500 ccm Zuckerlösung enthalten 0,5210 g Zucker, die aus 100 ccm Glykogenlösung abstammten. Da nun alles aus 200 g Fleisch stammende Glykogen in 500 ccm gelöst worden war, ergibt sich als ganzer Betrag:

2,605 g Zucker oder
für 100 g Fleisch = 1,303 g Zucker.

Kleiner Verlust bei der Analyse.

Versuch II.

200 g desselben Fleischbreies wie bei Versuch I.
50 ccm Lauge von 72 % KOH.
100 „ Wasser.

Die Mischung enthält also annähernd 12 % KOH, wenn man den Wassergehalt von 200 g Fleisch zu annähernd 150 ccm setzt.

Nachdem die Mischung 28 Tage und Nächte im siedenden Wasserbad erhitzt worden war in einem 500 ccm-Kölbchen, dessen Oeffnung mit einem Uhrglas immer bedeckt blieb, kühlte ich ab und entleerte die dicklich gewordene Flüssigkeit in einen Kolben von 1250 ccm, füllte mit Wasser bis zur Marke auf und filtrirte durch ein gehärtetes Faltenfilter. 500 ccm des Filtrates, entsprechend 80,0 g Fleisch. Diese 500 ccm Filtrat werden versetzt mit

50 g JK
500 ccm Alkohol.

Die Fällung wird gewaschen mit einer Mischung von

1000 ccm Lösung von 3 % KOH
100 g JK
1000 ccm Alkohol von 96 % Tr.

Das Glykogen wird dann in Wasser gelöst, abermals mit Alkohol (dem 4 fachen Volum) gefällt, wobei es sich in prächtigen weissen Flocken ausscheidet. Abfiltrirt und mit 86 %igem Alkohol gewaschen. Mit 2,2 % ClH im Literkolben invertirt. 81,3 ccm Zuckerlösung liefern

0,2360 g Cu_2O = 0,0987 g Zucker.

Die Controlle nach Volhard ergibt

0,2065 Cu = 0,0972 g Zucker.

Folglich enthielten 500 ccm Filtrat . . . . . . 1,1956 g Zucker.
Die Gesammtmenge 1250 ccm Filtrat entspricht also 2,989 „ „

Da diese den 200 g Fleisch entsprechen, so lieferte das Glykogen aus 100 g Fleisch

1,4945 g Zucker.

Versuch III.

200 g desselben Fleischbreies, der bei Versuch I und II in Anwendung kam, genau wie bei Versuch II behandelt, aber 50 Tage und Nächte im siedenden Wasserbad in einem 500 ccm-Kolben erhitzt, dessen Mündung mit einem Uhrglas bedeckt war. Ausgegossen in einem Kolben von 1250 ccm, mit siedendem Wasser aufgefüllt, abgekühlt, genau bis zum Theilstrich durch Wasser aufgefüllt.

500 ccm Filtrat gefällt ohne JK mit
500 ccm Alkohol von 96 % Tr.

Das Filtrat des Glykogenes ist hell und klar. Gewaschen wird mit einer Mischung von

1000 ccm Lauge von 14 % KOH
1000 „ Alkohol von 96 % Tr.

Dann wusch ich mit 66 %igem, ClNa-haltigem Alkohol, um das Alkali zu entfernen. Da dies nicht zum Ziele führt, pinsele ich den Niederschlag vom Filter, werfe das Filter in Wasser, neutralisire, koche das Filter aus, filtrire den Auszug ab. Ebenso neutralisire ich den zerriebenen Niederschlag, koche mit Wasser aus und filtrire. Die abgekühlten gesammelten, wässrigen Auszüge werden mit einem gleichen Volum ClH von 4,4 % versetzt, in einen Literkolben ge-

bracht und mit ClH von 2,2% q. s. aufgefüllt, invertirt, abgekühlt, auf 1000 ccm gebracht. 81,3 ccm lieferten in

Analyse 1. 0,2315 Cu_2O (Rohr 3)
„ 2. 0,2328 Cu_2O = 0,2067 Cu
Controlle nach Volhard = 0,2020 Cu = 0,095 Zucker.

Folglich lieferten 500 ccm Filtrat = 1,1685 g Zucker
Auf das Gesammtvolum 1250 ccm = 2,9212 „ „

entsprechend 200 g Fleisch.

Also 100 g Fleisch lieferten aus dem in ihm enthaltenen Glykogen

1,4606 g Zucker.

Ich stelle das Ergebniss zusammen in folgender

Tabelle V.

Glykogengehalt des Fleisches im Anfang	**1,303** + Δ
Glykogengehalt nach Kochen mit 10%iger Kalilauge während 28 Tage	**1,494**
Glykogengehalt nach Kochen mit 10%iger Kalilauge während 50 Tage . . . . , . .	**1,461**

Ich will nicht unterlassen, hervorzuheben, dass das Glykogen, nachdem es 50 Tage mit 10%iger Kalilauge gekocht worden war, noch ausgezeichnet schön die Jodreaction gab und in Flocken gefällt wurde, die zum Theil allerdings bald zu einer schaumartigen Platte zusammenbackten.

Die mitgetheilte Untersuchung hat bewiesen, dass Glykogen mit sehr **starker Kalilauge** viele Stunden auf 100° C. erhitzt werden kann, **ohne** dass es **zersetzt** wird.

Nun liegt es nahe, zu schliessen, dass **verdünnte** Kalilauge erst recht keine Zersetzung des Glykogenes vermitteln werde. Dieser Schluss ist nicht ganz sicher, und es war zu bedenken, dass bisher alle Versuche, welche die Zersetzbarkeit des Glykogenes bewiesen haben, mit **verdünnter**, d. h. 1- bis 2%iger, Kalilauge angestellt worden sind.

Ich habe zur Erledigung dieser Frage bereits eine sehr grosse Zahl von Analysen ausgeführt und bin dabei mit höchst sonderbaren Thatsachen bekannt geworden.

Meistens erlitt das nach Brücke-Külz gereinigte Glykogen eine Zersetzung.

Es handelte sich um einen Verlust von ungefähr 6% an Kohlehydrat, gemessen durch die Reduction der Kupferoydlösung. Bestimmte man den Verlust, wie bisher gebräuchlich, — durch Fällung

der Glykogenlösung mit zwei Volumina Alkohol von 96 % Tr., so wuchs der Verlust auf ca. 12 %. Durch das Kochen mit Kali war also ein Theil des Glykogenes nur löslicher in Weingeist geworden — wohl durch Uebergang in Dextrin; ein anderer Theil aber war als Kohlehydrat zerstört worden. Hierbei trat die auffallende Thatsache mir entgegen, dass die Grösse der Zersetzung des Glykogenes ganz dieselbe blieb, ob ich 6 oder 24 Stunden mit 2 %iger Kalilauge erhitzte. In der erhitzten Lösung war also ein durch 2 %ige Kalilauge nicht veränderliches Glykogen neben einer kleineren Menge, die eine Veränderung erfahren hatte.

Das würde sich am einfachsten erklären, wenn man annähme, dass in diesen Fällen das Präparat ein Gemenge aus echtem, auch durch verdünntes Kali nicht angreifbarem, Glykogen und Glykogendextrin darstelle.

Eine weitere höchst auffallende Thatsache bestand aber darin, dass dieses durch verdünnte Kalilauge von 2 % zersetzbare Glykogen 40 Stunden mit Kalilauge von 36 % gekocht werden konnte, ohne eine Zersetzung zu erfahren. Hiernach scheint es, als würde auch das Glykogendextrin durch siedende sehr starke Kalilauge nicht zersetzt.

Ueber die Einwirkung verdünnter Lauge von 1 % bis 2 % KOH auf Glykogen.

Um vollste Sicherheit zu erzielen, wurde bei der Gewinnung des Glykogenes die Anwendung jeder Säure sowie der Brücke'schen Reagentien ausgeschlossen.

Zuerst prüfte ich, ob mein Filtrirpapier etwa, wenn es wie bei einem Versuche benutzt wird, Kohlehydrate abgibt. Ich untersuchte also mein schwedisches Filtrirpapier. Es stammt laut Aufschrift der Packete aus J. H. Munktell's Fabrik. Meine Filter haben den Durchmesser von 15 cm und zeichnen sich dadurch aus, dass sie alkalischen Laugen von beträchtlicher Stärke widerstehen.

Ich nahm 400 ccm Kalilauge von 15 % KOH + 400 ccm Alkohol von 96 % Tr.; eine Mischung, welche beim Abfiltriren des Glykogenes öfter gebraucht wird. Ich filtrirte diese 800 ccm Lösung, welche vollkommen klar war, durch das schwedische Filter. Die Filtration vollzog sich auffallend langsam und nahm viele Stunden in Anspruch. Nachdem vollkommen abgetropft war, steckte ich den Trichter auf ein 300 ccm-Kölbchen und goss 100 ccm 2,2 % ClH auf. Das Filtrat war bereits scharf sauer; dann wusch ich das Filter mit noch ungefähr 200 ccm ClH von 2,2 % aus. Als das 300 ccm-Kölbchen

annähernd gefällt war, wurde es zur Invertirung im Wasserbad 3 Stunden erhitzt. Ich verfuhr sodann wie bei einer Zuckeranalyse nach Pflüger. Es war aber keine Spur einer Abscheidung von Kupferoxydul zu sehen, obwohl ich die blaue Flüssigkeit 24 Stunden bedeckt im Becherglas stehen liess. Unter beschriebener Bedingung unterliegt es also keinem Bedenken, die schwedischen Filter zu benutzen. —

Wenn der Organbrei in 30%iger Kalilauge von 100° in Lösung gebracht ist, verdünne ich auf das doppelte Volum, so dass ich eine Flüssigkeit mit 15% KOH erhalte, welche filtrirt werden muss, weil stets Flöckchen vorhanden sind. Am bequemsten wären die gehärteten grossen Filter von Schleicher & Schüll Nr. 575 von 32 cm Durchmesser. Weil hier das gelöste Glykogen in das Filtrat übergeht, fragt es sich, ob die alkalische Lösung ein Kohlehydrat aus dem Papier mitnimmt. Ich nahm also 400 ccm einer wässrigen Lauge von 15% KOH und filtrirte sie drei Mal durch das Filter und versetzte dann das vollkommen klare Filtrat mit 400 ccm Alkohol von 96% Tr. Nach einigen Stunden hatten sich einige spärliche, leichte, durchsichtige, farblose Wölkchen ausgeschieden.

Ich filtrirte dieselben nach 24 Stunden durch das schwedische 15 cm-Filter ab, liess gut abtropfen und spülte dann, wie oben berichtet, das Filter mit 2,2% ClH so aus, dass das saure Filtrat in ein 300 ccm-Kölbchen floss und dieses beinahe bis zur Marke gefüllt war. Nach Inversion untersuchte ich den Gehalt an Zucker, wie es bei einer Glykogenbestimmung von mir stets ausgeführt wird. Unmittelbar nach der ½stündigen Erhitzung der Allihn'schen Kupferlösung war von Kupferoxydul nichts zu sehen. Als ich aber nach 24stündigem Stehen untersuchte, konnte ich auf dem Boden einen feinen Staub erkennen, der nach dem vorsichtigen Abgiessen der blauen Flüssigkeit sich als ein rothes Pulver darstellte, welches ein wenig mehr war, als man wohl unter Umständen durch die Selbstreduction entstanden wahrnimmt. Wenn nun auch der durch dieses sonst so vorzügliche gehärtete Filtrirpapier bedingte Fehler meist wohl vernachlässigt werden darf, musste ich für diesmal die Filtration der wässrigen alkalischen Flüssigkeit mit Hülfe von Asbest oder Glaswolle vollziehen. Denn es kommt bei diesen Versuchen auf sehr kleine Unterschiede an, und es handelt sich um eine Frage von grundsätzlicher Bedeutung.

Reihe I.

250 g frischer Pferdefleischbrei in einen 500 ccm-Kolben von Jenaer Glas gebracht und hinzugegossen 250 ccm Lauge von 60%

KOH. Das Kalipräparat ist das beste im Handel vorkommende, das in der Preisliste von C. A. F. Kahlbaum aufgeführt ist als Kaliumhydrat I[a] „Merck“, das Kilo zu 6,60 Mark.

Die Dauer der Erhitzung betrug 16 Stunden.

Nach Abschluss der Erhitzung wird ein Literkolben mit 500 ccm kohlensäurefreien Wassers gefüllt, letateres zum Kochen erhitzt und dazu die alkalische Fleischlösung siedend eingegossen und zur Abkühlung hingestellt. Durch Asbest filtrirt. Wegen der Langsamkeit der Filtration erhielt ich über Nacht nur

420 ccm ganz klarer rother Lösung.

Ich fällte mit 420 ccm Alkohol von 96 % Tr. und decantirte nach einigen Stunden von dem am Boden liegenden Glykogenbrei, den ich dann auf ein Asbestfilter brachte und nach gutem Abtropfen mit einer Flüssigkeit mehrmals wusch, die gleich viel Alkohol und KOH enthält wie die Lösung, aus der das Glykogen ausgeschieden worden war.

Das Glykogen wurde dann in heissem Wasser gelöst und zu 650 ccm aufgefüllt. Hiervon wurden aus immer derselben Bürette je 100 ccm für jeden Versuch abgemessen. 100 ccm dieser Glykogenlösung bedürfen zur Neutralisation 2 ccm ClH von 4,4 %.

Versuch I.

Bestimmung des Gehaltes an Glykogen.

100 ccm Glykogenlösung in 300 ccm-Kolben abgemessen.
\+ 2 ccm ClH von 4,4 % zur Neutralisation des in der Glykogenlösung enthaltenen Alkalis.
\+ 100 ccm ClH von 4,4 %.
\+ ClH von 2,2 % q. s.

Invertirung. Nach dieser Invertirung ist die Flüssigkeit schwach wie durch feinsten Staub getrübt. Nach Abkühlung und Auffüllung auf 300 ccm mit ClH von 2,2 % Filtration durch trockenes schwedisches Filter. Filtrat ganz klar und farblos.

81 ccm der erhaltenen Zuckerlösung liefern:

Analyse 1. 0,1826 Cu_2O (Rohr 4) = 0,1622 Cu.
Analyse 2. 0,1816 Cu_2O (Rohr 10).

Die Controlle nach Volhard mit Rohr 4 ergibt: 0,1597 Cu = 0,074 Zucker.

Also

100 ccm Glykogenlösung = 0,274 g Zucker.

Versuch II.

Bestimmung des Gehaltes an Glykogen, das diesmal mit Alkohol vor der Invertirung gefällt wird.

100 ccm Glykogenlösung in's Becherglas abgemessen und auf 2 % KOH gebracht.

200 ccm Alkohol 96 % Tr.

Glykogen durch schwedisches Filter abfiltrirt, in 300 ccm-Kolben nach Neutralisation gebracht, beinahe mit Wasser und ClH aufgefüllt, so dass die Lösung 2,2 % ClH enthält. Nach Inversion Verfahren wie bei dem vorherigen Versuch.

81 ccm der Zuckerlösung liefern:

Analyse 1. 0,1773 Cu_2O (Rohr 3) = 0,1574 Cu.
Analyse 2. 0,1779 Cu_2O (Rohr 12).

Die Controlle nach Volhard ergab mit Rohr 3

0,1591 Cu = 0,07365 Zucker.

Also:

100 ccm Glykogenlösung = 0,273 g Zucker.

Dieser Versuch beweist noch, dass aus einer 2 % Kali enthaltenden Lösung das Glykogen durch 2 Volumina Alkohol von 96 % Tr. vollständig ausgefällt wird.

Versuch III.

100 ccm Glykogenlösung + 4 g KOH (6,6 ccm Lauge von 60 % KOH) + aq. q. s. in's 200 ccm-Kölbchen, 20 Stunden erhitzt. —

Nach Abkühlung im 200 ccm-Kölbchen mit ClH von 1,19 sp. Gew. genau neutralisirt, dann in ein 300 ccm-Kölbchen gegossen und letzteres mit dem Spülwasser aus dem 200 ccm-Kölbchen + 15 ccm ClH von 1,19 = 6,6 g ClH fast aufgefüllt. Nach Inversion und Filtration durch trockenes schwedisches Filter liefern 81 ccm der Zuckerlösung:

Analyse 1. 0,1850 Cu_2O (Rohr 3) = 0,1642 Cu.
Analyse 2. 0,1854 Cu_2O (Rohr 12).

Die Controlle für Rohr 3 nach Volhard liefert:

0,1591 Cu = 0,0737 Zucker.

Also:

100 ccm Glykogenlösung = 0,273 g Zucker.

Versuch IV.

Dieser Versuch wurde genau so wie Versuch III ausgeführt. Nur habe ich das Glykogen vor der Inversion erst mit Alkohol ge-

fällt. Das 200 ccm-Fläschchen wurde entleert, ausgespült und die Flüssigkeit auf 300 ccm gebracht, der so viel KOH zugesetzt worden war, dass sie 3 % KOH enthielt. Gefällt mit 300 ccm Alkohol von 96 % Tr. — Das Glykogen wird abfiltrirt und im 300 ccm-Kölbchen invertirt, wie es vorher bei Versuch II dieser Reihe ausgeführt worden ist.

81 ccm der Zuckerlösung liefern:

Analyse 1. 0,1797 Cu_2O = 0,1598 Cu (Rohr 4)
Analyse 2. 0,1784 Cu_2O (Rohr 10).

Die Controlle nach Volhard ergab mit Rohr 4:

0,1553 Cu = 0,0718 g Zucker.

Also:

100 ccm Glykogenlösung = 0,266 g Zucker.

Ergebnisse der Reihe I.

Vergleichen wir die am nächsten vergleichbaren Versuche:

Versuch I. Gehalt der Glykogenlösung vor Kochen mit Kali = 0,274 % Zucker.

Versuch III. Gehalt der Glykogenlösung nach 20stündigem Kochen mit 2 % Kali = 0,273 % Zucker.
Verlust 0,4 %.

Versuch II. Gehalt der Glykogenlösung vor Kochen mit Kali, aber Fällung des Glykogenes mit Alkohol = 0,273 %.

Versuch IV. Gehalt der Glykogenlösung nach 20stündigem Kochen mit Kali, aber Fällung des Glykogenes mit Alkohol = 0,266 %.
Verlust = 2,6 %.

Es wird zweckmässig sein, das Ergebniss der folgenden Reihe kennen zu lernen, ehe wir zu einer Beurtheilung der Versuche schreiten.

Reihe II.

250 g frischer Pferdefleischbrei in 500 ccm-Kolben von Jenaer Glas; hinzugefügt 250 ccm kalter Lauge von 60 % KOH. Flasche, mit Uhrglas bedeckt, in's Wasserbad, das sofort erhitzt wird. Erhitzung dauert 16 Stunden.

In einem Literkolben werden 500 ccm Wasser gekocht und die

noch heisse Fleischlösung hinzugegossen, abgekühlt, durch Glaswolle mit Beihülfe der Saugpumpe filtrirt. Das Filtrat ist trübe.

Ich nehme 800 ccm Filtrat,
800 ccm Alkohol von 96 % Tr.

Nach Absetzen des Niederschlages giesse ich die vollkommen klare Flüssigkeit ab und filtrire den Niederschlag durch Glaswolle ohne Saugen. Das Filtrat ist anfangs trüb; abermals auf das Filter gegossen, wird dasselbe sonnenklar. Nach gutem Abtropfen und Auswaschen mit alkalischem Weingeist löse ich den Glykogenklumpen in siedendem Wasser.

Die trübe Brühe des Filtrates wurde auf 500 ccm mit sterilisirtem Wasser aufgefüllt und durch schwedisches Filter filtrirt. Das Filtrat zeigt weise Opalescenz; auf dem Papier bleibt grünliche Schmiere.

500 ccm dieses Filtrates werden durch Zusatz von 15 g KOH, d. h. von 25 ccm meiner Lauge von 60 % KOH, auf 3 % KOH gebracht und mit 500 ccm Alkohol von 96 % Tr. gefällt. Das Glykogen scheidet sich pulvrig, flockig und schön weiss aus. Nachdem die Flüssigkeit mehrere Tage gestanden, ist sie sonnenklar und lässt sich fast ganz so abgiessen, dass das weisse, weiche Glykogen auf dem Boden des Becherglases liegen bleibt. Nach gutem Abtropfen löse ich im Becherglase mit sterilisirtem Wasser zu 550 ccm, mit denen folgende Versuche ausgeführt werden.

Versuch I.

Bestimmung des Gehaltes an Glykogen durch unmittelbare Inversion **ohne vorherige nochmalige Fällung** des Glykogenes **mit Alkohol.**

100 ccm Glykogenlösung in ein 300 ccm-Kölbchen gemessen, mit Wasser q. s. und ClH so aufgefüllt, dass die Lösung 2,2 % ClH enthält. Nach Inversion abgekühlt, auf 300 ccm genau aufgefüllt. 81 ccm dieser Zuckerlösung lieferten:

$$0{,}2608 \text{ g } Cu_2O = 0{,}2317 \text{ Cu (Rohr 4).}$$

Die Controlle nach Volhard lieferte:

0,2319 Cu = 0,1099 Zucker.

Also:

100 ccm Glykogenlösung = 0,407 g Zucker.

Der Versuch wurde wiederholt mit einem anderen Asbestfilterröhrchen (Nr. 10), und es wurde gefunden nach Volhard:

0,2315 Cu = 0,1097 Zucker.

Also:

100 ccm Glykogenlösung = 0,4052 Zucker.

Mittel: 100 ccm Glykogenlösung = 0,406 Zucker.

Versuch II.

Der vorhergehende Versuch hat den Gehalt an Kohlehydrat in 100 ccm Lösung festgestellt. Es fragt sich, ob das ganze Glykogen mit einem gleichen Volum Alkohol von 96 % Tr. bei Gegenwart von 4 % KOH abgeschieden werden kann.

100 ccm Glykogenlösung,
6,6 ccm Lauge von 60 % KOH,
110 ccm Alkohol von 96 % Tr.

Nach 24 Stunden durch schwedisches Filter filtrirt. Glykogen bleibt fast ganz im Becherglas. Nach Abtropfen der weingeistigen Flüssigkeit wird das das Glykogen noch enthaltende Becherglas unter den Trichter gebracht und dieser mit Wasser aufgefüllt, so dass das abfliessende Filtrat das Glykogen im Becherglas löst. Nun wirft man ein kleines Stückchen Lackmuspapier in die Flüssigkeit und lässt aus einer Bürette ClH (von 1,19) hinzufliessen, bis Neutralität erreicht ist. Nöthig waren 0,35 ccm ClH. Diese neutrale Lösung wird nun in einen 300 ccm-Kolben eingeführt mit Hülfe eines Trichters und hinzugefügt 6,6 g ClH = 15 ccm ClH von 1,19 spec. Gew. — Darauf schiebe ich den 300 ccm-Kolben mit dem aufgesteckten Trichter unter das Abflussrohr des das Filter tragenden Trichters und giesse so lange Wasser auf, bis der 300 ccm-Kolben beinahe bis zur Marke gefüllt ist. Zuletzt überzeuge ich mich, dass das Filter an das Filtrationswasser nichts mehr abgibt. Denn Alkohol bringt keine Spur einer Trübung mehr hervor in dem Filtrate.

Nach ausgeführter Inversion fand ich in 81 ccm:

0,2611 g Cu_2O = 0,232 Cu = 0,110 g Zucker.

Die Controlle nach Volhard ergab:

0,2311 Cu = 0,1095 g Zucker.

Also:

100 ccm Glykogenlösung = 0,4056 g Zucker.

Diese Versuche sind noch desshalb von besonderer Wichtigkeit, weil sie zeigen, dass ein gleiches Volum Alkohol von 96 % Tr. das Glykogen aus einer wässrigen Lösung von 4 % KOH vollständig ausfällt.

Versuch III.

100 ccm Glykogenlösung abgemessen in ein 200 ccm-Kölbchen,
6,6 ccm Lauge von 60 % KOH,
Wasser q. s., um das Volum beinahe auf 200 ccm zu bringen.

Die Lösung enthält vor dem Kochen annähernd 2 % **KOH. — Das Kochen wird 19½ Stunde** im Wasserbad fortgesetzt, abgekühlt, etwas Reagenzpapier in das 200 ccm-Kölbchen, neutralisirt mit ClH von 1,19. Dann ausgegossen in einen 300 ccm-Kolben, das 200 ccm-Kölbchen mit 15 ccm ClH von 1,19 ausgespült und in den 300 ccm-Kolben nachgefüllt, dann mit Wasser gespült, bis der 300 ccm-Kolben fast bis zur Marke gefüllt ist. Wenn man so verfährt, ist man vor jedem Verlust gesichert. Nach Invertirung lieferten 81 ccm der Zuckerlösung:

0,2585 g Cu_2O = 0,2296 g Cu (Rohr 10).

Die Controlle nach Volhard ergab:

0,2286 g Cu = 0,1082 g Zucker.

Die Wiederholung ergab:

0,2595 g Cu_2O = 0,2304 g Cu (Rohr 4).

Die Controlle nach Volhard = 0,2286.

Also 81 ccm Lösung = 108,23 mg Zucker und 100 ccm Glykogenlösung = 0,401 g Zucker.

Versuch IV.

Genau wie der vorhergehende Versuch angestellt, d. h. dieselbe Menge Glykogen wurde 19½ Stunde in Kalilauge von 2 % im Wasserbad erhitzt.

Diesmal soll aber das Glykogen erst durch Alkohol gefällt werden. Die Lösung enthält bereits 4 g KOH; da sie des Spülens halber auf 300 ccm gebracht wird und 4 % KOH enthalten soll, wurden noch 8 g KOH = 13,3 ccm Lauge von 60 % hinzugefügt und die erhaltenen 300 ccm mit 300 ccm Alkohol vom 96 % Tr. gefällt. Fällt nicht flockig; weiss wie Milch, wie durch feinsten Staub getrübt. Allmählich hat sich das Glykogen als weiche, weisse, flockige Masse zu Boden gesenkt. Einiges sitzt aber am Glase. Nach 24 Stunden vollkommene Klärung. Filtrirt auch ohne Spur von Trübung durch das schwedische Filter. Fast alles Glykogen bleibt nach Abgiessen der Flüssigkeit im Becherglase. Um nun ohne Verlust das Glykogen in den 300 ccm-Kolben zu bringen und

mit 2,2 % ClH im Wasserbad zu erhitzen, verfuhr ich genau so, wie es bei Versuch II beschrieben ist.

81 ccm Zuckerlösung lieferten:

$$0{,}2554\ Cu_2O = 0{,}2269\ Cu.$$

Die Controlle nach Volhard ergab:

$$0{,}22661\ Cu = 0{,}1072\ g\ Zucker.$$

Also:

100 ccm Glykogenlösung = 0,397 g Zucker.

Ergebnisse:

Vergleichen wir vorerst die Versuche, bei denen das Glykogen vor der Invertirung nicht mit Alkohol gefällt wurde, so dass der Gehalt an Kohlehydrat ohne Verlust zu Tage treten muss, so haben wir:

Versuch I. Gehalt ohne Kochen mit Kali 0,406 % Zucker.

Versuch III. Gehalt nach dem Kochen mit 2 % Kali 0,401 % Zucker.

Verlust = 1,2 %.

Vergleichen wir ferner die zwei Versuche, bei denen das Glykogen vor der Invertirung mit Alkohol gefällt wurde, so ergibt sich:

Versuch II: Gehalt an Glykogen ohne Kochen mit KOH = 0,4056 % Zucker.

Versuch IV: Gehalt an Glykogen nach Kochen mit 2 % KOH = 0,3970 % Zucker.

Verlust = 2,1 %.

(Siehe Tabelle S. 94.)

Reihe III.

Die bisher mitgetheilten zwei Versuchsreihen waren in der Art ausgeführt worden, dass der kalte Fleischbrei in die kalte Kalilauge eingetragen und das die Mischung enthaltende Gefäss dann in das siedende Wasserbad getaucht wurde. Es war nicht undenkbar, dass wegen des langsamen Steigens der Temperatur eine Veränderung des Glykogenes sich vollzog, die in der Bildung von Glykogen-Dextrin ihren Ausdruck fand. F. W. Pavy behauptet aber, dass Dextrin von Kalilauge angegriffen wird. Desshalb machte ich noch Reihe III und verfuhr folgendermaassen.

500 ccm Lauge von 60 % KOH (Marke Ia „Merck") wurden in einem Literkolben auf 100 ° C. erhitzt, sodann in Klümpchen all-

Allgemeine Uebersicht.

Versuche mit Glykogen, das ohne Säuren und mit Ausschluss der Brücke'schen Reagentien dargestellt worden ist. Die Menge des Glykogenes in 100 ccm Lösung ist als Zucker angegeben in Gramm.

Nr.	Vor Kochen mit Kali Gehalt an Glykogen		Nach Kochen mit 2 %iger Kalilauge Gehalt an Glykogen				Verlust an Glykogen durch das Kochen mit 2 %iger Kalilauge
	bestimmt, ohne dass das Glykogen vor der Inversion mit Alkohol gefällt wurde	bestimmt, indem das Glykogen vor der Inversion mit Alkohol gefällt wurde	bestimmt, ohne dass das Glykogen vor der Inversion mit Alkohol gefällt wurde		bestimmt, indem das Glykogen vor der Inversion mit Alkohol gefällt wurde		
				Kochdauer		Kochdauer	
Reihe I							
1.	0,274 %	—	—	—	—	—	—
2.	—	0,273 %	—	—	—	—	—
3.	—	—	0,273 %	20 Stunden	—	—	0,37 %
4.	—	—	—	—	0,266 %	20 Stunden	2,56 %
Reihe II							
1 a.	0,407 %	—	—	—	—	—	—
1 b.	0,406 %	—	—	—	—	—	—
2.	—	0,4056 %	—	—	—	—	—
3.	—	—	0,4010 %	19,5 Stunden	—	—	1,2 %
4.	—	—	—	—	0,397 %	19,5 Stunden	2,1 %

mählich 500 g ganz frischer Fleischbrei eingetragen. Fortwährend wird die Flüssigkeit umgeschwenkt, damit sich die Fleischtheilchen möglichst vertheilen. Weil die Flasche auf einem Drahtnetz über einer kleinen Flamme steht, ist es möglich, zu verhindern, dass das kalte Fleisch die Temperatur der Flüssigkeit stärker herabdrücke. Mit einem Thermometer controlirte ich fortwährend und fand, dass die Temperatur von 92° bis 110° C. schwankte. Nachdem die 500 g Fleischbrei eingeführt waren, ergab sich, dass schon fast Alles gelöst war. Gleichwohl erhitzte ich im siedenden Wasserbad noch 2 Stunden.

In einem Kolben von 2 Liter Gehalt brachte ich 300 ccm Wasser zum Kochen, goss die siedende Fleischlösung hinein und spülte den Literkolben mit 200 ccm siedenden Wassers aus, das auch in den 2 Liter-Kolben nachgefüllt wurde. Nach Abkühlung wird mit sterilisirtem Wasser aufgefüllt und dann die Flüssigkeit zur Erzielung gleichmässiger Mischung in ein grosses Becherglas entleert. Die Mischung enthielt einen sehr feinen Staub.

Das Filtrat, welches der mit Glaswolle beschickte Trichter lieferte, war anfangs ein wenig getrübt, wurde aber, zurückgegossen, vollkommen klar. Da die Filtration langsam von Statten ging, waren 10 Stunden nöthig, bis ich 300 ccm Filtrat gewonnen hatte. Ich fällte mit 300 ccm Alkohol von 96 % Tr. Grobflockige Ausscheidung erfolgte, die sich rasch absetzte. 2½ Stunden nach der Fällung decantirte ich fast ohne Verlust, da es sich ja nicht um einen quantitativen Versuch handelte, und filtrirte den Glykogenbrei durch ein schwedisches Filter. Die Filtration vollzog sich schnell, und das rothe Filtrat ist vollkommen klar. Nachdem die Flüssigkeit gut abgetropft war, wurde das Glykogen mit einer Flüssigkeit gewaschen, die ebensoviel Kali und Alkohol enthielt wie die Glykogenlösung vor der Fällung. Auch diese Waschlösung filtrirte ziemlich schnell. Nach gutem Abtropfen wurde über das Abflussrohr des Trichters ein Gummischlauch gezogen, den ich mit einem Quetschhahn verschloss. Darauf goss ich kaltes, sterilisirtes Wasser auf den Trichter. In einer Stunde ist fast alles Glykogen gelöst. Die Glykogenlösung wird darauf nach Oeffnung des Quetschhahns in einen 500 ccm-Kolben filtrirt und sterilisirtes Wasser immer auf's Neue auf das Filter gegossen. Es hinterbleibt nur die Spur eines grünlichen Hauches auf dem Papier. Das zuletzt abfliessende Filtrat gibt mit Alkohol keine Trübung mehr. Die erhaltene Glykogenlösung zeigt starke Opalescenz. In zwei Reagenzgläser wird je eine Probe der Lösung eingefüllt, angesäuert und mit Brücke'schem Reagens geprüft. Nicht die Spur einer Trübung!

Nicht einmal ein Unterschied der beiden Proben ist zu sehen, obwohl die eine mit Brücke's Reagens versetzt ist und die andere nicht.

Weil es sich bei diesen Versuchen um sehr kleine Unterschiede handelt, die, wie ich überzeugt bin, nur mit meiner Methode festgestellt werden können, habe ich ferner einige Vorsichtsmaassregeln angewandt, die ich genauer angeben will.

1. Zu jedem Versuche wurden 100 ccm Glykogenlösung aus immer derselben Bürette bei voll geöffnetem Hahne abgemessen, und zwar in derselben Stunde für alle Versuche.

2. Wenn man 100 ccm Glykogenlösung unmittelbar in einen 300 ccm-Kolben einfliessen lässt, sofort mit ClH invertirt und den Zucker nach meiner Methode bestimmt, erfährt man den Gehalt an Kohlehydrat ganz genau. —

Wenn man aber die abgemessenen 100 ccm Glykogenlösung erst mit Alkohol fällt, das gefällte Glykogen abfiltrirt, dann wieder löst, invertirt und den Zucker bestimmt, müssen kleine Verluste eintreten, die nicht zu vermeiden sind. Diese Verluste sind wesentlich bedingt durch Spuren von Glykogen, welche durch die besten Filter gehen, durch nicht vollständige Fällbarkeit des Glykogenes durch den angewandten Weingeist, weil neben dem Glykogen ein wenig Glykogendextrin vorhanden sein kann, und endlich, weil absolutes Auswaschen des Filters und der Gefässwände kaum zu erzielen ist. Bei sorgfältigstem Arbeiten pflegt der Verlust ein Milligramm selten zu übersteigen, wenn man es nur mit normalem Glykogen zu thun hat. — Man kann desshalb nur Versuche vergleichen, bei denen die Alkoholfällung entweder in Anwendung gezogen wurde oder ganz unterblieb.

3. Wenn man eine Glykogenlösung in 300 ccm 2,2 %iger Salzsäure invertirt, so hat die Dauer des Kochens einen Einfluss auf die Menge des sich abscheidenden Kupferoxydules. Denn bei länger als 3 bis 5 Stunden fortgesetzter Erhitzung nimmt die Ausbeute an Zucker ab. Wahrscheinlich hat auch die Höhe der Temperatur einen Einfluss. Ich habe desshalb, wenn es irgend möglich war, die beiden Flaschen, deren Glykogenlösungen zu vergleichen waren, gleichzeitig in demselben Wasserbad genau 3 Stunden lang erhitzt.

4. Bei der Bestimmung des Zuckers nach meiner gravimetrischen Methode hat man zu bedenken, dass die Ausbeute an Kupferoxydul abhängt sowohl von der Dauer der Erhitzung als auch von der Höhe der angewandten Temperatur. Das in demselben Kessel kochende Wasser hat aber aus verschiedenen Gründen nicht immer dieselbe Temperatur. Desshalb bringe ich in die beiden Bechergläser die

beiden verschiedenen Zuckerlösungen, welche mit einander verglichen werden sollen, und erhitze sie in demselben Bade **gleichzeitig** und **gleich lange.**

Dadurch verliert man den Vortheil, welcher verbürgt wird, wenn in beiden Bechergläsern gleichzeitig **dieselbe** Zuckerlösung erhitzt wird. Denn die beiden Analysen müssen denselben Werth geben. Indem man sich dieses Vortheiles begibt, muss man unbedingt für das Kupferoxydul nur solche Asbestfilterröhrchen benutzen, welche durch häufige Prüfung als zuverlässig sich bewährt haben. Die Erfahrung hat mich aber belehrt, dass diese Röhrchen niemals als absolut dicht angesehen werden dürfen, so dass jedes, auch das beste, mit einem kleinen Fehler behaftet ist. Um nicht getäuscht zu werden, mache ich, wo es sich um sehr kleine Unterschiede handelt, desshalb 2 Doppelversuche so, dass im ersten Doppelversuch das der Zuckerlösung α entsprechende Kupferoxydul durch das Asbeströhrchen A, das der Zuckerlösung β entsprechende Kupferoxydul durch das Asbeströhrchen B filtrirt wird. — In dem zweiten Doppelversuch wird das der Zuckerlösung β entsprechende Kupferoxydul durch Asbestrohr A, das der Zuckerlösung α entsprechende Kupferoxydul durch das Asbestrohr B filtrirt. Die Mittel aus beiden A-Versuchen und B-Versuchen geben dann den richtigen Werth.

Ich habe bei diesen Versuchen die Controlle nach Volhard nie versäumt. Sie hat sich als durchaus nothwendig ergeben, wo es sich um kleine Unterschiede handelt.

Versuch I.

Gehaltsbestimmung der Glykogenlösung.

100 ccm Glykogenlösung in ein 300 ccm-Kölbchen gemessen, 0,6 ccm ClH von 1,19 spec. Gew. zum Neutralisiren hinzugegeben + 15 ccm ClH von 1,19 + Wasser q. s. — Beim Auffüllen auf nahezu 300 ccm enthält die Lösung 2,2 % ClH. — Nach vollzogener Invertirung ist die Flüssigkeit schwach gleichmässig getrübt. Sobald sie sich vollkommen abgekühlt hat, wird genau auf 300 ccm mit Wasser aufgefüllt und durch schwedisches Filter gegossen. Das Filtrat ist ganz klar und farblos.

18 ccm Zuckerlösung lieferten:

$$0{,}1977 \text{ g } Cu_2O = \mathbf{0{,}1756} \text{ Cu (Rohr 4).}$$

Nach Volhard's Controlle:

$$\mathbf{0{,}1753} \text{ Cu.}$$

Es ist bemerkenswerth, dass vollkommene Ueber-

einstimmung zwischen der gravimetrischen und titrimetrischen Bestimmung besteht.

Also:

100 ccm Glykogenlösung = **0,3026** % Zucker.

Wiederholung des Versuches I.

Gefunden:

0,1979 g Cu_2O = **0,1757** Cu (Rohr 10).

Nach Volhard's Controlle:

0,1753 Cu.

Die Wiederholung gibt denselben Werth, was für die Zuverlässigkeit der Röhrchen 4 und 10 bürgt.

Also:

100 ccm Glykogenlösung = **0,3026** % Zucker.

Versuch II.

Glykogenlösung 15 Stunden in 2 % Kalilauge gekocht.

100 ccm Lauge von 3,6 % KOH im 200 ccm-Kölbchen zum Sieden erhitzt. Hinzugemessen 100 ccm Glykogenlösung. Da letztere eine kleine bekannte Menge KOH bereits enthielt, hat man jetzt nahe 200 ccm Lösung von 2 % KOH, die 15 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt werden. Hierauf im 200 ccm-Kölbchen mit ClH von 1,19 spec. Gew. neutralisirt. Uebergeführt in einen 300 ccm-Kolben, 15 ccm ClH von 1,19 spec. Gew. und Wasser fast bis zur Marke eingefüllt, so dass eine Lösung von 2,2 % ClH vorliegt. Nach Invertirung abgekühlt, auf genau 300 ccm mit Wasser aufgefüllt, durch schwedisches Filter die etwas getrübte Flüssigkeit gegossen. Das Filtrat ist klar und farblos.

81 ccm Zuckerlösung ergaben:

0,1986 Cu_2O = **0,1763** Cu (Rohr 10).

Die Controlle nach Volhard:

0,1742 Cu.

Also:

100 ccm Glykogenlösung = **0,3006** Zucker.

Die Wiederholung des Versuches.

81 ccm Zuckerlösung ergaben:

0,1993 Cu_2O = **0,1769** Cu (Rohr 4).

Die Controlle nach Volhard:

0,1731 Cu.

Also:

Analyse I = 0,1742 Cu
„ II = 0,1731 Cu
Mittel = 0,1736 Cu = 0,0809 Zucker.

Also:

100 ccm Glykogenlösung = **0,2996** g Zucker.

Folglich:

100 ccm Glykogenlösung vor Kochen mit Kali = 0,3026 Zucker
100 „ „ nach „ „ 2 % „ = 0,2996 „
Absoluter Verlust = 0,0030 Zucker.

Verlust 0,99 %.

Versuch III.

Alkoholfällung des Glykogenes:

100 ccm Glykogenlösung in's Becherglas + 200 ccm Wasser + 19,3 ccm Lauge von 60 %. Die Lösung enthält also annähernd 4 % KOH, wenn man beachtet, dass die Glykogenlösung selbst einen kleinen KOH-Gehalt hat. — Gefällt mit 320 ccm Alkohol von 96 % Tr., — nicht flockig, sondern gleichmässig milchig getrübt. — Allmählich setzt sich eine lockere, weiche, weisse, flockige Masse ab. — Nur wenig klebt am Glase. Nach zweitägigem Stehen ganz klar, filtrirt auch klar. In 300 ccm-Kolben übergeführt und auf 2,2 % ClH gebracht. Nach Invertirung filtrirt.

81 ccm Zuckerlösung liefern:

0,1964 Cu_2O = **0,1744** Cu (Rohr 3).

Controlle nach Volhard:

0,1753 Cu.

Wiederholung des Versuches.

81 ccm liefern:

0,1948 Cu_2O = **0,173** Cu (Rohr 12).

Controlle nach Volhard:

0,1727 Cu.

Also:

Analyse I = 0,1723
„ II = 0,1727
Mittel = 0,1725 = 0,0803 Zucker.

Also:

100 ccm Glykogenlösung = **0,2974** Zucker.

Versuch IV.

100 ccm Glykogenlösung in 200 ccm-Kölbchen mit 100 ccm Wasser + KOH versetzt, so dass die Lösung 2 % KOH hat. 15 Stunden erhitzt. Dann in's Becherglas gegossen, 100 ccm Wasser (Spülwasser) + so viel KOH hinzugefügt, dass die Lösung auf 4 % KOH gebracht wird. Gefällt mit einem gleichen Volum Alkohol von 96 % Tr. Abfiltrirt, im 300 ccm-Kolben invertirt; nach Abkühlung auf genau 300 ccm gebracht, filtrirt.

81 ccm Zuckerlösung liefern:

0,1916 Cu_2O = **0,1703** Cu (Rohr 12).

Die Controlle nach Volhard:

0,1691 Cu.

Wiederholung des Versuches.

81 ccm Zuckerlösung liefern:

0,1908 Cu_2O = **0,1694** Cu (Rohr 3).

Die Controlle nach Volhard:

0,1696 Cu.

Also:

Analyse I	0,1691 Cu	
„ II	0,1696 Cu	
Mittel	0,1693 Cu	= 0,0787 Zucker.

Also:

100 ccm Glykogenlösung **0,2915** g Zucker.

Versuch III. Vor Kochen mit KOH = 0,2974 Zucker.
Versuch IV. Nach Kochen mit 2 % KOH = 0,2915 Zucker.
Absoluter Verlust = 0,0059 g Zucker.

Verlust 1,98 %.

(Siehe Tabelle auf S. 101.)

Die Reihe III hat wesentlich dieselben Ergebnisse geliefert wie Reihe I und II.

Diese Ergebnisse lassen sich in den Satz zusammenfassen, dass durch das viele Stunden fortgesetzte Kochen einer Glykogenlösung mit verdünnter Kalilauge der Gehalt an Kohlehydrat kaum geändert wird. Denn die Verluste schwankten von 0,37 % bis 1,35 %. —

Vergleicht man aber das durch Alkohol fällbare Glykogen vor und nach der Kalibehandlung, so steigt der Verlust auf 1,98 % bis 2,56 %.

Uebersicht zu Reihe III.

Versuche mit Glykogen, das ohne Säuren und mit Ausschluss der Brücke'schen Reagentien dargestellt worden ist. Die Menge des Glykogenes in 100 ccm Lösung ist als Zucker in Gramm angegeben.

Nr.	Vor Kochen mit Kali Gehalt an Glykogen		Nach 15stündigem Kochen mit 2%iger Kalilauge Gehalt an Glykogen		Verlust an Glykogen durch Kochen mit 2%iger Kalilauge	Mittel
	bestimmt, ohne dass das Glykogen vor der Inversion mit Alkohol gefällt wurde	bestimmt, indem das Glykogen vor der Inversion mit Alkohol gefällt wurde	bestimmt, ohne dass das Glykogen vor der Inversion mit Alkohol gefällt wurde	bestimmt, indem das Glykogen vor der Inversion mit Alkohol gefällt wurde		
1.	0,3026 %	—	—	—	—	—
	0,3026 %	—	—	—	—	
2.	—	—	0,3006 %	—	0,66 %	1,0 %
	—	—	0,2985 %	—	1,35 %	
3.	—	0,2974 %	—	—	—	—
	—	0,2974 %	—	—	—	
4.	—	—	—	0,2911 %	2,12 %	1,97 %
	—	—	—	0,292 %	1,82 %	

Bei der gewöhnlichen Glykogenanalyse liegen diese Unterschiede im Bereiche der Beobachtungsfehler. Bei der Art, wie ich die Analyse angestellt habe, muss die Thatsache für bewiesen gelten, dass das Kochen mit 2%iger Kalilauge eine kleine Veränderung des Glykogenes bewirkte, die sich in grösserer Löslichkeit in Weingeist aussprach und wahrscheinlich auch mit der Zerstörung einer noch kleineren Menge sich verknüpfte. F. W. Pavy hat die Zerstörbarkeit des Amylodextrins durch Kalilauge dem Amylon gegenüber festgestellt und ist desshalb der Ansicht, dass auch Glykogendextrin sich ähnlich verhalte. Meine Versuche würden also erst dann streng beweisend sein, wenn festgestellt wäre, dass bei denselben eine geringe Dextrinbildung ausgeschlossen war.

Ich habe alle Vorsichtsmaassregeln so getroffen, um eine Dextrinbildung möglichst zu verhindern. Keine Säure ist mit meinem Glykogen vor der Invertirung in Berührung gekommen, alles angewandte Wasser war sterilisirt, die Glaswolle vor dem Gebrauch ausgekocht u. s. w. — Was ich nicht hindern konnte, war die über die ganze Nacht sich hinziehende Filtration durch die Glaswolle. Der grosse Reichthum an gelöstem Einweiss könnte hier trotz der 15% KOH vielleicht einen zu Fermentbildung geeigneten Boden geschaffen haben. Ich kann also mit Sicherheit den vollkommenen Ausschluss von Fermentbildungen nicht behaupten.

Verfehlen will ich nicht, hervorzuheben, dass F. W. Pavy schon vor mir dieselbe Frage untersuchte und bemerkenswerther Weise Verluste von derselben Grösse wie ich beobachtete. Bei ½stündigem Kochen von Glykogen in Kalilauge von 10% erhielt F. W. Pavy[1]) Verluste von 1,8 bis 2,4%. Das Glykogen war mit der Kalimethode aus der Leber gewonnen worden.

Wie aber auch immer die Wirkung der verdünnten Kalilauge auf Glykogen erklärt werden muss, so steht doch so viel fest, dass die hier vielleicht in Betracht kommenden Fehler kleine sind gegen diejenigen, welche bei dem nach Brücke-Külz dargestellten Glykogene bisher beobachtet worden sind.

v. Vintschgau und Dietl[2]) fanden: „Wenn man Glykogen „durch längere Zeit (3 bis 3 Stunden) mit Kalilösung (von 1% bis „3%) erwärmt, so entsteht ein Verlust, der bis zu **11,7**% steigen „kann."

Richard Külz[3]) erhitzte Glykogen in 1%iger Kalilösung

---

1) F. W. Pavy, The Physiology of the Carbohydrates. An Epicriticism p. 38. London 1895.

2) v. Vintschgau u. Dietl, Pflüger's Archiv Bd. 13 S. 261. 1876.

3) R. Külz, Zeitschr. f. Biologie Bd. 22 S. 173. 1886.

1 bis 2 Stunden und hatte Verluste von 4,88 bis 10,52 %. Er fällte jedes Mal nach dem Kochen die neutrasilirte Lösung mit Alkohol und wog das Glykogen unter Berücksichtigung des Aschengehaltes.

F. W. Pavy hat auch dieser Frage sein Augenmerk zugewandt und kommt zu dem Ergebniss, dass das nach Brücke dargestellte Glykogen eine Veränderung erlitten hat, so dass es der siedenden Kalilauge nicht mehr widersteht. F. W. Pavy[1]) beobachtete dann Verluste von 19,4 % und noch mehr.

Als ich[2]) selbst die Versuche der genannten Forscher mit den von diesen angewandten Methoden wiederholte, aber das Kochen des Glykogenes in 2 %iger Kalilauge viel länger, nämlich 24 Stunden, fortsetzte, stieg der Verlust auf 45 %. — Nach dem Kochen hatte auch ich mit verdünnter Salzsäure neutralisirt und dann mit 2½ Vol. Alkohol von 96 Vol. Procent gefällt. —

In letzter Zeit habe ich diese Versuche mit Benutzung meiner neuen Methoden wiederholt, welche die durch Verunreinigungen bedingten Täuschungen ausschliessen. Bei viele Stunden andauernder Erhitzung des nach Brücke-Külz dargestellten Glykogenes in 2 %iger Kalilauge beobachtete ich einen Verlust von ungefähr 6 % an Kohlehydrat, gemessen durch die Reduction der Kupferoxydlösung. Bestimmte ich den Verlust, wie bisher gebräuchlich, durch Fällung mit zwei Volumina Alkohol von 96 % Tr., so wuchs der Verlust auf ca. 12 %. — Durch das Kochen mit verdünnter Kalilauge war also ein Theil des Glykogenes nur löslicher in Weingeist geworden — wohl durch Uebergang in Dextrin —, ein anderer Theil aber war als Kohlehydrat zerstört[3]).

Die hier mitgetheilten Thatsachen werden es wünschenswerth erscheinen lassen, dass für die quantitative Analyse des Glykogenes der Organe nicht verdünnte, sondern sehr starke Kalilauge von etwa 30 % in Anwendung kommt.

Nachdem nunmehr der wichtigste Punkt sichergestellt ist, auf dem die Glykogenanalyse ruhen muss, gehe ich zur Beschreibung meiner Methode[4]) über.

---

1) F. W. Pavy, The Physiology of the Carbohydrates. An Epicriticism p. 38. London 1895.
2) Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 75 S. 163.
3) Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 92 S. 100.
4) Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 93 S. 163.

Vorschriften zur Ausführung einer quantitativen Glykogenanalyse nach Pflüger.

Theil I.

Es ist meine Absicht, hier den Gang einer Glykogenanalyse genau zu beschreiben, welchen ich nach vielen auf diesem Gebiete gewonnenen Erfahrungen heute für den richtigsten halte.

In einem Theil II werde ich für jeden Paragraphen des Theils I die Gründe der Vorschriften darlegen. Wo diese Gründe durch meine bisherigen Untersuchungen mir nicht ganz genügend gesichert erschienen, habe ich neue angestellt und hier mitgetheilt. Diese Abhandlung ist also nicht eine blosse Auslese aus meinen bereits veröffentlichten Arbeiten.

§ 1. Die Aufschliessung des Glykogenes der Organe.

100 g Fleischbrei + 100 ccm heisse Lauge von 60 % KOH werden in ein 200 ccm-Kölbchen gebracht. Anzuwenden ist Kaliumhydrat I[a] „Merck“. Die Stärke der Kalilauge wird mit Normalsalzsäure genau gestellt.

Ehe man das Kölbchen in das siedende Bad versenkt, schüttelt man tüchtig zur Erzielung einer gleichmässigen Vertheilung des Fleischbreies und wiederholt dies, soweit es möglich ist, noch ein Mal, nachdem das Kölbchen schon $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde erhitzt worden war. Sobald die Flüssigkeit sich nicht mehr in Folge der Erwärmung ausdehnt, verschliesse man die obere Oeffnung des Fläschchens mit einem Gummistöpsel.

Nachdem die Erhitzung 2 Stunden eingewirkt hat, nimmt man das Kölbchen aus dem siedenden Bade und entleert es in einen 400 ccm-Kolben, der natürlich auch das zum Ausspülen zu benutzende siedend heisse Spülwasser aufnimmt. Nachdem die Abkühlung eingetreten ist, füllt man mit sterilisirtem Wasser den 400 ccm-Kolben bis zur Marke auf und entleert ihn in ein Becherglas. Die Flüssigkeit enthält einen feinen Staub und Flöckchen.

§ 2. Die Fällung des Glykogenes und die Isolirung desselben.

Aus einer Bürette misst man 100 ccm der Fleischlösung in ein Becherglas von ungefähr 300 ccm Gehalt, giesst 100 ccm Alkohol von 96 % Tr. hinzu und mischt gut mit einem Glasstäbchen.

Sehr schnell erscheint und senkt sich der Niederschlag, so dass man schon nach 1/4 Stunde filtriren kann. Sicherer ist es aber, einige Stunden, am besten über Nacht, zu warten, ehe man filtrirt. Man nehme ein schwedisches 15 cm-Filter aus Munktell's Fabrik in einen grösseren Trichter und schütte zuerst die klare Flüssigkeit und dann den Glykogenbrei auf. Auffallend leicht geht die dickliche Lösung schön klar und roth durch das Filter. Der Trichter wird mit einem Uhrglas bedeckt. Sobald die Flüssigkeit beinahe abgetropft ist, wäscht man das Glykogen mit einer Lösung, welche besteht aus

1 Vol. Lauge von 15 % KOH,
2 Vol. Alkohol von 96 % Tr.

Man bringt diese Waschlösung in das Becherglas, in dem die Glykogenfällung vollzogen worden ist, und giesst daraus zwei Mal auf das Filter. — Nach Abtropfen giesst man Alkohol von 96 % auf das Filter, wodurch das Glykogen zum Schrumpfen gebracht wird und Risse bekommt.

Nachdem der Alkohol abgetropft ist, zieht man einen wohl gereinigten Gummischlauch über das Abflussrohr des Trichters und verschliesst denselben mit einem Quetschhahn. Unter den Gummischlauch stellt man das leere Becherglas, in dem die Fällung des Glykogenes stattgefunden hat. Dass noch ein wenig Glykogen an den Wänden hängt, schadet nicht. — Nunmehr giesst man mit sterilisirtem, aber kaltem Wasser das Filter fast ganz voll. Nach 1/2 bis 1 Stunde hat sich das Glykogen bis auf kleine Reste gelöst. Man öffnet den Quetschhahn, schiebt ihn über das gläserne Abflussrohr und lässt in das Becherglas abfliessen. Dann verschliesst man das Gummirohr abermals, giesst wieder Wasser auf das Filter, wartet, bis sich fast alle Reste gelöst haben, und öffnet dann abermals den Quetschhahn. Nachdem zum zweiten Mal gut abgetropft ist, verschliesst man den Abfluss auf's Neue, füllt das Filter halb mit Wasser und streicht mit einem feinen Pinselchen den grünlichen Staub von dem Papier überall ab, so dass er sich gleichmässig in der Flüssigkeit vertheilt. Dieser Staub ist in Wasser unlöslich. Schliesslich wird der Abfluss wieder gestattet.

Man wirft nun ein bisschen Reagenzpapier in das Filtrat und lässt tropfenweise ClH von 1,19 aus einer Bürette zufliessen, mischt gut mit einem Glasstab und neutralisirt endlich genau.

Hierauf steckt man einen Trichter auf einen 500 ccm-Kolben und giesst die neutralisirte Glykogenlösung mit allen bei quantitativen Analysen nöthigen Vorsichtsmaassregeln hinein.

Jetzt misst man 25 ccm ClH von 1,19 aus der Bürette zur Ausspülung in das Becherglas und giesst aus in den 500 ccm-Kolben. Diesen schiebt man jetzt mit seinem Trichter unter das Abflussrohr des Trichters, welcher das Glykogenfilter trägt. Man füllt nun mit Wasser das Becherglas und giesst auf das Filter aus, um die letzten Reste von Glykogen auszuwaschen und dem 500 ccm-Kolben zuzuführen. Man fährt auf diese Weise mit immer erneutem Auswaschen fort, bis der 500 ccm-Kolben beinahe, aber nicht ganz bis zur Marke gefüllt ist.

Zuletzt lässt man einen Kubikcentimeter des Filtrates in ein Reagenzglas laufen und schichtet mehrere Kubikcentimeter Alkohol von 96 % Tr. darüber, wobei sich keine Trübung einstellen darf. —

Nachdem man jetzt die Mündung der 500 ccm-Flasche mit einem Gummistopfen wohl verschlossen hat, schüttelt man, um eine gleichmässige Mischung herzustellen. Sie enthält jetzt annähernd 2,2 % ClH. —

Das bisher beschriebene Verfahren bedarf einer Abänderung:

1. Wenn so wenig Glykogen vorhanden ist, dass eine genaue Analyse nicht mehr ausgeführt werden kann. Man fällt in diesem Falle das Glykogen nicht aus 100 ccm Fleischlösung, sondern aus 200 oder 300 ccm mit einem gleichen Volum Alkohol und verfährt im Uebrigen genau, wie soeben vorgeschrieben worden ist.

2. Wenn das Glykogen in einem sehr kleinen Organe, wie z. B. in der Leber eines Huhnes, bestimmt werden soll. Die in Brei verwandelte Leber wiege 10 g, welche man in ein kleines Kölbchen einführt und 10 ccm Lauge von 60 % hinzugiesst. Nach zweistündigem Erhitzen im Wasserbad wird die Abkühlung abgewartet und mit Wasser auf 40 ccm aufgefüllt und 25 bis 30 ccm zur Fällung mit einem gleichen Volum Alkohol von 96 % Tr. benutzt. Die Filtration geschieht mit Hülfe eines möglichst kleinen schwedischen Filters, indem man im Uebrigen mit dem Auswaschen genau so verfährt, wie es oben vorgeschrieben wurde.

Eins bleibt nur besonders zu beachten: Die Lösung des auf dem Filter befindlichen Glykogenes muss so geschehen, dass nicht mehr als 100 ccm Filtrat mit 2,2 % ClH in einem 100 ccm-Kölbchen erhalten werden.

§ 3. Die Bestimmung des Glykogenes durch Ueberführung in Traubenzucker.

Die Flasche mit der Glykogenlösung wird in das siedende Wasserbad gebracht und mit einem Gummistopfen verschlossen, sobald die

durch die Erwärmung bedingte Ausdehnung der Flüssigkeit zum Abschluss gelangt ist. Nachdem die Erhitzung drei Stunden gedauert hat, nimmt man die Flasche aus dem Bad, lässt sie abkühlen und füllt mit Wasser bis zur Marke auf. Dann giesst man in ein Becherglas aus und steckt auf den 500 ccm-Kolben einen Trichter mit trockenem schwedischem Filter, durch welches man die Zuckerlösung abfiltrirt. Die erhaltene Lösung dient nun zur gravimetrischen Bestimmung des Zuckers. Für diese Analyse sind nun folgende Reagentien und Apparate nöthig, welche ich ausführlich in meiner Abhandlung „über die quantitative Analyse des Traubenzuckers“ [1]) beschrieben habe. Zur Bequemlichkeit des Lesers soll hier das Wesentliche mit einigen kleinen Abänderungen zusammengestellt werden. Nöthig ist:

1. Eine Lösung, welche in 500 ccm 34,639 g Kupfersulfat mit 5 Molekülen Krystallwasser enthält.

Der Kupfervitriol ist ein Mal aus Salpetersäure, drei Mal aus Wasser umkrystallisirt. Lässt man das durch gestörte Krystallisation erhaltene feine Mehl des Kupfervitriols, nachdem es zwischen Fliesspapier ausgepresst wurde, möglichst ausgebreitet auf Fliesspapier 24 Stunden frei der Verdunstung ausgesetzt im Laboratorium liegen, so hat es den richtigen Gehalt an Krystallwasser.

2. Eine Lösung, welche in 500 ccm 173 g Seignettesalz + 125 g KOH enthält.

Das Seignettesalz wird vor der Anwendung drei Mal aus Wasser umkrystallisirt und das beste im Handel vorkommende Kaliumhydrat (Marke „Merk“) benutzt.

Man erhitzt in einem Becherglas 150 ccm Wasser zum Sieden, entfernt vom Feuer, schüttet 173 g Seignettesalz hinein und rührt um, bis Lösung erfolgt ist. Nach eingetretener Abkühlung giesst man die Lösung mit Hülfe eines Trichters in einen 500 ccm-Kolben und fügt 208 ccm Lauge von 60 % KOH hinzu. Der Kolben ist noch nicht bis zur Marke gefüllt, so dass man bequem das zur Spülung des Becherglases und Trichters benutzte Wasser nachfüllen kann. — Zur Warnung bemerke ich, dass die grosse Menge Seignettesalz das Volumen der Lösung sehr vermehrt. Der Unerfahrene nimmt desshalb leicht zu viel Wasser gleich von Anfang an, so dass nach Zusatz der Kalilauge das Volum von 500 ccm überschritten wird.

Sobald die Flüssigkeit sich vollkommen abgekühlt hat und genau 500 ccm auch nach der guten Durchmischung beträgt, giesst man

---

1) E. Pflüger, Pflüger's Arch. Bd. 69 S. 399.

die Seignette-Lauge in ein Becherglas und filtrirt sie durch dichte Glaswolle in den 500 ccm-Kolben zurück.

Weil sowohl die Kupferlösung wie die alkalische Seignettesalzlösung sich unzersetzt erhalten, thut man gut, immer grössere Volumina der Lösungen sich herzustellen.

3. Asbestfilterröhrchen sind von folgender Beschaffenheit: Ein vertical gedachtes Glasrohr von 10 cm Länge und 1,7 cm lichtem Durchmesser läuft nach unten in eine Verjüngung und darauf folgende birnförmige Erweiterung von ca. 1 cm äusserem Durchmesser aus; an diese Erweiterung schliesst sich abermals nach einer Verjüngung das 6 cm lange Abflussrohr des Filterröhrchens. Die kleine Blase (Birne) enthält allein den Asbest, der also die Grösse und Gestalt einer grossen Erbse hat.

Damit nun die Asbestkugel das Gewünschte leistet, ist Folgendes zu beachten:

Nachdem langfaseriger, weicher Asbest mehrere Tage in rother, rauchender Salpetersäure gestanden, dann vielmals mit destillirtem Wasser gewaschen worden ist, bis das Wasser beim Umrühren des Asbestes keine Spur einer Trübung (durch Asbeststaub) mehr zeigt, trocknet man den Asbest, sucht weiche, langfaserige Stränge und zertheilt sie auf der Glasplatte mit Präparirnadeln in einzelne Fäden oder möglichst dünne Faserbündel. Glaubt man genug zu haben, so kehrt man die Fäden auf einen Haufen und schiebt ihn mit der Pincette in des Filterrohres weites Ende. Mit einem etwas dickeren Draht drückt man nun den Haufen der Asbestfasern durch die Verjüngung in die Birne, indem man stets Sorge trägt, dass die lockere Lagerung der Fasern erhalten bleibt. Denn sobald man den Asbesthaufen zusammenpresst, wird er leicht so dicht, dass nichts oder fast nichts mehr, selbst bei hohem Druck, filtrirt. Da das Kupferoxydul sehr leicht durch sonst sehr gute Filter geht, ist aber eine beträchtliche Dichte des Asbestfilzes nöthig.

Vor dem Versuche wird das Asbestfiltrirröhrchen geprüft. Zu dem Ende filtrirt man die heisse Allihn'sche Kupferlösung, nachdem sie mit kaltem Wasser auf die Hälfte verdünnt ist, an der Saugpumpe, wäscht mit 100 ccm Wasser aus, giesst Salpetersäure von 1,4 spec. Gewicht auf den Asbest und lässt langsam durchfiltriren. Darauf wird der Asbest mit Wasser ausgewaschen und endlich mit absolutem Alkohol und absolutem Aether. Nachdem das Röhrchen dann bei 100° getrocknet ist, darf es an Gewicht nicht mehr als 0,2 bis 0,3 mg verloren haben. —

Um sicher zu sein, dass das Röhrchen dicht ist, macht man

stets gleichzeitig zwei identische Versuche. Dann müssen beide Röhrchen denselben Werth ergeben.

Der wirkliche Versuch gestaltet sich nun folgendermaassen: Man beginnt mit einem Probeversuch:

30 ccm Allihn'sche alkalische Seignettesalzlösung werden aus einer Bürette in ein Becherglas von ca. 300 ccm Gehalt gemessen; dann hinzugemessen

30 ccm der vorgeschriebenen Kupferlösung aus einer anderen Bürette; hinzugemessen

4 ccm Lauge von 68 % KOH zum Neutralisiren der in der Zuckerlösung enthaltenen freien Salzsäure; endlich

81 ccm der Zuckerlösung, die 2,2 % ClH enthält.

Das Gesammtvolum der Flüssigkeit beträgt also 145 ccm und soll bei allen Versuchen so viel betragen. Man stellt das Becherglas auf ein Drahtnetz, erhitzt zum Kochen und unterhält das Kochen zwei Minuten. Dann giesst man 130 ccm Wasser hinzu und wartet ein wenig, bis sich das ausgeschiedene Kupferoxydul abgesetzt hat. Ist die Flüssigkeit noch deutlich blau, so kann der eigentliche Versuch in das Werk gesetzt werden. Ist sie aber farblos, so muss man nur halb so viel Zuckerlösung zu einer zweiten Probe nehmen, um festzustellen, dass ein Ueberschuss an Kupferlösung vorhanden ist, u. s. w. — Meist weiss man voraus, ob diese Proben nothwendig sind oder nicht.

Für den eigentlichen Versuch benutze man zwei von einem Retortenhalter getragene horizontale Kupferringe. Die Lichtung der Ringe ist so bemessen, dass zwei ganz gleich beschaffene Bechergläser genau in sie passen. Beide Bechergläser sind in der gedachten Weise beschickt und sind dann nicht ganz bis zur Hälfte gefüllt. Nachdem sie beide in die Ringe gehangen und mit Uhrgläsern bedeckt sind, taucht man sie in einem gegebenen Moment durch Senkung des sie tragenden Statives in ein **heftig** siedendes Wasserbad, so dass mehr als die untere Hälfte der Gläser umspült ist. Nachdem die Bechergläser genau 30 Minuten im Kochbad verweilt haben, hebt man sie gleichzeitig heraus, entfernt die bedeckenden Uhrgläser und giesst in jedes Becherglas 130 ccm kaltes Wasser.

Vorher sind zwei Asbestfilterröhrchen auf den zugehörigen Saugflaschen mit derselben Saugpumpe durch Gummischläuche in Verbindung gebracht, so aber, dass jede der beiden Saugflaschen durch je einen Glashahn der Wirkung der Pumpe entzogen werden kann. Für alle Fälle hilft man sich, indem man den einen

Hahn schliesst und den Stöpsel des anderen Hahnes herauszieht, wodurch das Vacuum der einen Saugflasche erhalten bleibt, während in die andere Luft eindringt.

Vorsichtig — um den Niederschlag des Kupferoxydules nicht vom Boden aufzurütteln — füllt man nun unter Vermittlung eines hinreichend grossen, vom Stativ getragenen Trichters die Asbestfilterröhrchen mit der blauen Flüssigkeit und setzt dann die Pumpe in Gang. Nachdem die blaue Flüssigkeit beinahe abfiltrirt ist, giesst man 100 ccm Spülwasser in das Becherglas. Um das am Boden liegende Kupferoxydul nicht aufzurühren, was die nachherige Filtration sehr beeinträchtigt, habe ich eine wunderbare Thatsache entdeckt. Man lässt an einem Glasstab, dessen eines Ende gegen die Wand des Becherglases gestemmt ist, die 100 ccm Wasser schnell in das Becherglas herabrinnen, und das so leicht stäubende Kupferoxydul bleibt ruhig am Boden, und über ihm steht das klare, farblose Wasser. Sind diese 100 ccm Wasser auch durch das Asbeströhrchen abfiltrirt, so muss nun der Niederschlag des Kupferoxyduls in das Asbeströhrchen gebracht werden.

Hierzu ist nöthig meine Spritzflasche, welche mit zwei etwa $^1/_2$ m langen, dünnen, leichten Gummischläuchen versehen ist, die über die äusseren Enden der zwei Glasröhren der Spritzflasche gezogen sind. Der Gummischlauch, durch welchen das Wasser ausgetrieben wird, trägt eine kleine, mit Ausflussspitze versehene Glasröhre, die man in die Hand nimmt, so dass man dem Wasserstrahl sehr leicht jede beliebige Richtung geben kann. Das Ende des anderen Gummischlauches nimmt man in den Mund, um den nothwendigen Druck hervorzubringen. Da die Spritzflasche auf dem Tisch steht, braucht man nur eine Hand, die rechte, um den Wasserstrahl zu richten, während die linke das Becherglas mit dem Kupferoxydul umgekehrt über den Trichter der Asbeströhrchen hält. Sehr leicht fliesst nun das Kupferoxydul bis auf Spuren in die Asbeströhrchen. Nachdem man einige Tropfen Wasser in das entleerte Bechergläschen gebracht hat, wischt man mit einem feinen Pinselchen die noch vorhandenen rothen Stäubchen ab und giesst sie in die Asbeströhrchen; so fortfahrend, bis auch nicht die Spur von Kupferoxydul mehr zu entdecken ist.

Sobald das Wasser beinahe vollkommen abfiltrirt ist, giesst man absoluten Alkohol auf und wiederholt dies nochmals, ebenso dann zwei Mal absoluten Aether.

Von grosser Wichtigkeit ist, die Filtration so einzurichten und

genau zu überwachen, dass niemals über dem Asbest eine Flüssigkeit steht, weil sonst die Dichtigkeit leicht versagt.

Man bringt nun die zwei Asbeströhrchen in den Trockenschrank, der 100 bis 120° C. haben kann. Nach einer Stunde ist vollkommene Trockenheit vorhanden, so dass die Röhrchen nach eingetretener Abkühlung gewogen werden können.

Darauf befestigt man die beiden Asbestfilterröhrchen über je zwei Erlenmeyer'schen Kölbchen, giesst sie mit starker Salpetersäure fast voll und stülpt eine Glaskappe über die Oeffnung; nachdem die Lösung des Kupfernitrates abgetropft ist, giesst man drei Mal Wasser auf, lässt dieses auch in die Kölbchen abfliessen, welche also alles Kupfer enthalten sollen, das in den Röhrchen war. Dann werden die Röhrchen an der Saugpumpe zwei Mal mit absolutem Alkohol, zwei Mal mit absolutem Aether gewaschen, getrocknet, gewogen. Sie müssen nun fast dasselbe Gewicht wie vor dem Versuche haben und sind für den folgenden Versuch wieder fertig.

§ 4. Controlle nach Volhard.

Wenn die Zuckeranalyse in der beschriebenen Weise ausgeführt wird, gibt die gravimetrische Methode sehr nahezu richtige Werthe. Bei Anwendung des im Handel vorkommenden, mit Alkohol gereinigten Kalis, das durch Thonerde und Kieselsäure verunreinigt ist, oder bei nicht hinreichender Zersetzung der Eiweissstoffe der Organe gibt die gravimetrische Methode leicht zu hohe Werthe, weil dem Kupferoxydul Verunreinigungen beigemengt sind. Es ist desshalb für genaue Untersuchungen die Bestimmung des Kupfers nöthig, welches im gewogenen Kupferoxydul enthalten war.

In eine kleine gläserne Kugelschale giesst man aus den Erlenmeyer'schen Kölbchen die vorher erhaltene Kupferlösung, berechnet, wieviel Kubikcentimeter Normalschwefelsäure zur Ueberführung des Nitrates in Sulfat nöthig sind, fügt diese nebst einem kleinen Ueberschuss hinzu und dampft auf dem Wasserbad zur Trockne ab.

Zur Titration des Kupfers sind nun folgende Lösungen nöthig:

1. Silberlösung $^1/_{10}$ normal;
2. Rhodanammoniumlösung $^1/_{10}$ normal;
3. kalt gesättigte Lösung schwefliger Säure in Wasser;
4. von salpetriger Säure freie Salpetersäure von 1,2 specifischem Gewicht.

Die Ausführung der Kupfertitration nach Volhard geschieht nun folgendermaassen:

Die in der Glasschaale erhaltenen blauen Krystalle werden in wenig Wasser gelöst und mit Hülfe eines Trichters in einen geaichten 300 ccm-Kolben übergeführt, allmählich Sodalösung zu der Kupferlösung getröpfelt, bis diese sich zu trüben anfängt. Dann füllt man die Glasschaale mit 50 ccm der Lösung schwefliger Säure und giesst sie in den Kolben, wodurch die Kupferlösung wieder klar wird. Dann erhitzt man sie auf dem Drahtnetz über der Flamme und hält sie eine Minute im Kochen. Siedend heiss stellt man das 300 ccm-Kölbchen unter die mit Rhodanammonium gefüllte Bürette und lässt in einem Strahle ungefähr 5 ccm mehr ausfliessen, als zur Fällung des Kupfers nöthig ist. Denn man weiss ja nach der gravimetrischen Methode, wieviel Kupfer höchstens vorhanden sein kann, und dass

1 ccm Rhodanlösung = 6,36 mg Kupfer.

Nachdem die Flüssigkeit sich vollkommen abgekühlt hat, füllt man mit Wasser bis zur Marke auf, stöpselt zu, schüttelt, filtrirt durch ein trockenes schwedisches Filter. Man giesst das anfangs trübe Filtrat nochmals zurück und erhält dann vollkommen klares Filtrat. Aus diesem entnimmt man 100 ccm in ein sicher geaichtes Kölbchen, entleert dasselbe in ein Becherglas, füllt es nochmals mit Wasser auf und entleert es wieder in dasselbe Becherglas. Hinzu setzt man jetzt 50 ccm Salpetersäure von 1,2 spec. Gewicht + 10 ccm einer gesättigten Lösung von Eisenammoniakalaun. Diese stark geröthete Flüssigkeit bringt man nun unter die Silberbürette, aus der man unter Rotation der Flüssigkeit so lange hinzutröpfeln lässt, bis die rothe Farbe verschwunden ist. Dann fügt man noch einen kleinen Ueberschuss bis zu 1 ccm hinzu, um eine bequeme, runde Zahl für die Silberlösung zu haben. — Nunmehr bringt man das Becherglas wieder unter die Rhodanbürette und lässt, indem man die Flüssigkeit in Rotation versetzt, zutröpfeln so lange, als die durch jeden Rhodantropfen bedingte blutrothe Farbe beim Umschwenken noch verschwindet. So fährt man fort, bis die weisse Flüssigkeit einen deutlichen Stich in's Rothe bekommt und ihn dauernd behält.

Nennt man $\overset{+}{\mathrm{Rh}}$ die gesammte im Ueberschusse bei Beginn des Versuchs zugesetzte Rhodanmenge und ϱ diejenige Menge Rhodanlösung, sowie σ diejenige Menge Silberlösung, welche für 100 ccm Filtrat gebraucht wurden, so ist die Menge des

$$\text{Kupfers} = (\overset{+}{\mathrm{Rh}} + 3\,\varrho - 3\,\sigma) \times 6{,}36.$$

Zur Bequemlichkeit des Lesers gebe ich einen Wiederabdruck meiner Tabelle, welche die Beziehung zwischen Kupfer und Zucker wiedergibt.

Tabelle
der zusammengehörigen Werthe für Zucker, Kupfer und Kupferoxydul. Die Zahlen bedeuten Milligramme.

Zucker	Kupfer	Für 0,1 Zucker Kupfer	Kupfer-oxydul	Für 0,1 Zucker Kupfer-oxydul	Zucker	Kupfer	Für 0,1 Zucker Kupfer	Kupfer-oxydul	Für 0,1 Zucker Kupfer-oxydul
12	32,8	0,21064	36,8	0,23688	52	114,9	0,204	129,4	0,22976
13	34,9	0,21064	39,2	0,23688	53	116,9	0,204	131,7	0,22976
14	37,0	0,21064	41,6	0,23688	54	119,0	0,204	134,0	0,22976
15	39,1	0,21064	43,9	0,23688	55	121,0	0,204	136,3	0,22976
16	41,2	0,21064	46,3	0,23688	56	123,0	0,204	138,6	0,22976
17	43,3	0,21064	48,7	0,23688	57	125,1	0,204	140,9	0,22976
18	45,4	0,21064	51,0	0,23688	58	127,1	0,204	143,2	0,22976
19	47,5	0,21064	53,4	0,23688	59	129,2	0,204	145,5	0,22976
20	49,6	0,21064	55,8	0,23688	60	131.2	0,204	147,8	0,22976
21	51,7	0,21064	58,1	0,23688	61	133.2	0,204	150,1	0,22976
22	53,8	0,21064	60,5	0,23688	62	135,3	0,204	152,4	0,22976
23	55,9	0,21064	62,9	0,23688	63	137,3	0,204	154,7	0,22976
24	58,0	0,21064	65,2	0,23688	64	139,4	0,204	157,0	0,22976
25	60,1	0,21064	67,6	0,23688	65	141,4	0,204	159,3	0,22976
26	62,1	0,2028	69,9	0,2288	66	143,4	0,204	161,6	0,22976
27	64,2	0,2028	72,2	0,2288	67	145,5	0.204	163,9	0,22976
28	66,2	0,2028	74.5	0,2288	68	147.5	0,204	166,2	0,22976
29	68,2	0,2028	76,8	0,2288	69	149,6	0,204	168,5	0,22976
30	70,2	0,2028	79,1	0,2288	70	151,6	0,204	170,8	0,22976
31	72,3	0,2028	81,3	0,2288	71	153.6	0,204	173,0	0,22976
32	74,3	0.2028	83,6	0,2288	72	155,7	0,204	175.3	0,22976
33	76,3	0,2028	85,9	0,2288	73	157.7	0,204	177,6	0,22976
34	78,4	0,2028	88.2	0,2288	74	159,8	0.204	179,9	0,22976
35	80,4	0,2028	90,5	0,2288	75	161,8	0,204	182,2	0,22976
36	82,4	0,2028	92,8	0,2288	76	163,8	0,202	184,5	0,2272
37	84,4	0,2028	95,1	0,2288	77	165,8	0,202	186,7	0,2272
38	86,5	0,2028	97,4	0,2288	78	167,9	0,202	189,0	0,2272
39	88,5	0,2028	99,7	0,2288	79	169,9	0,202	191,3	0,2272
40	90,5	0,2028	101,9	0,2288	80	171,9	0,202	193,6	0,2272
41	92,6	0,2028	104,2	0,2288	81	173,9	0,202	195,8	0,2272
42	94,6	0,2028	106,5	0.2288	82	175,9	0,202	198,1	0,2272
43	96,6	0,2028	108,8	0,2288	83	178.0	0,202	200,4	0,2272
44	98,6	0,2028	111,1	0,2288	84	180,0	0,202	202,6	0,2272
45	100,7	0,2028	113,4	0,2288	85	182,0	0,202	204,9	0,2272
46	102,7	0,2028	115,7	0,2288	86	184,0	0,202	207,2	0,2272
47	104,7	0,2028	118,0	0,2288	87	186,0	0,202	209,5	0,2272
48	106,7	0,2028	120,2	0,2288	88	188,1	0,202	211,7	0,2272
49	108,8	0,2028	122,5	0,2288	89	190,1	0,202	214,0	0,2272
50	110,8	0,2028	124,8	0,2288	90	192,1	0,202	216,3	0,2272
51	112,8	0,204	127,1	0,22976	91	194,1	0,202	218,6	0,2272

(Fortsetzung der Tabelle.)

Zucker	Kupfer	Für 0,1 Zucker Kupfer	Kupfer-oxydul	Für 0,1 Zucker Kupfer-oxydul	Zucker	Kupfer	Für 0,1 Zucker Kupfer	Kupfer-oxydul	Für 0,1 Zucker Kupfer-oxydul
92	196,1	0,202	220,8	0,2272	135	280,6	0,1884	316,0	0,212
93	198,2	0,202	223,1	0,2272	136	282,5	0,1884	318,1	0,212
94	200,2	0,202	225,4	0,2272	137	284,4	0,1884	320,2	0,212
95	202,2	0,202	227,6	0,2272	138	286,3	0,1884	322,4	0,212
96	204,2	0,202	229,9	0,2272	139	288,2	0,1884	324,5	0,212
97	206,2	0,202	232,2	0,2272	140	290,1	0,1884	326,6	0,212
98	208,3	0,202	234,5	0,2272	141	291,9	0,1884	328,7	0,212
99	210,3	0,202	236,7	0,2272	142	293,8	0,1884	330,8	0,212
100	212,3	0,202	239,0	0,2272	143	295,7	0,1884	333,0	0,212
101	214,3	0,198	241,2	0,2232	144	297,6	0,1884	335,1	0,212
102	216,3	0,198	243,5	0,2232	145	299,5	0,1884	337,2	0,212
103	218,2	0,198	245,7	0,2232	146	301,4	0,1884	339,3	0,212
104	220,2	0,198	247,9	0,2232	147	303,2	0,1884	341,4	0,212
105	222,2	0,198	250,2	0,2232	148	305,1	0,1884	343,6	0,212
106	224,2	0,198	252,4	0,2232	149	307,0	0,1884	345,7	0,212
107	226,2	0,198	254,6	0,2232	150	308,9	0,1884	347,8	0,212
108	228,1	0,198	256,8	0,2232	151	310,7	0,176	349,8	0,1986
109	230,1	0,198	259,1	0,2232	152	312,4	0,176	351,8	0,1986
110	232,1	0,198	261,3	0,2232	153	314,2	0,176	353,8	0,1986
111	234,1	0,198	263,6	0,2232	154	315,9	0,176	355,7	0,1986
112	236,1	0,198	265,8	0,2232	155	317,7	0,176	357,7	0,1986
113	238,0	0,198	268,0	0,2232	156	319,5	0,176	359,7	0,1986
114	240,0	0,198	270,2	0,2232	157	321,2	0,176	361,7	0,1986
115	242,0	0,198	272,5	0,2232	158	323,0	0,176	363,7	0,1986
116	244,0	0,198	274,7	0,2232	159	324,7	0,176	365,7	0,1986
117	246,0	0,198	276,9	0,2232	160	326,5	0,176	367,7	0,1986
118	248,0	0,198	279,2	0,2232	161	328,3	0,176	369,6	0,1986
119	250,0	0,198	281,4	0,2232	162	330,0	0,176	371,6	0,1986
120	252,0	0,198	283,6	0,2232	163	331,8	0,173	373,6	0,1986
121	253,9	0,198	285,9	0,2232	164	333,5	0,176	375,6	0,1986
122	255,9	0,198	288,1	0,2232	165	335,3	0,176	377,6	0,1986
123	257,8	0,198	290,3	0,2232	166	337,1	0,176	379,6	0,1986
124	259,8	0,198	292,6	0,2232	167	338,8	0,176	381,6	0,1986
125	261,8	0,198	294,8	0,2232	168	340,6	0,176	383,5	0,1986
126	263,7	0,1884	296,9	0,212	169	342,3	0,176	385,5	0,1986
127	265,6	0,1884	299,0	0,212	170	344,1	0,176	387,5	0,1986
128	267,5	0,1884	301,2	0,212	171	345,9	0,176	389,5	0,1986
129	269,3	0,1884	303,3	0,212	172	347,6	0,176	391,5	0,1986
130	271,2	0,1884	305,4	0,212	173	349,4	0,176	393,5	0,1986
131	273,1	0,1884	307,5	0,212	174	351,1	0,176	395,5	0,1986
132	275,0	0,1884	309,6	0,212	175	352,9	0,176	397,5	0,1986
133	276,9	0,1884	311,8	0,212	176	354,6	0,1664	399,3	0,1874
134	278,8	0,1884	313,9	0,212	177	356,2	0,1664	401,2	0,1874

(Fortsetzung der Tabelle.)

Zucker	Kupfer	Für 0,1 Zucker Kupfer	Kupfer-oxydul	Für 0,1 Zucker Kupfer-oxydul	Zucker	Kupfer	Für 0,1 Zucker Kupfer	Kupfer-oxydul	Für 0,1 Zucker Kupfer-oxydul
178	357,9	0,1664	403,1	0,1874	215	418,1	0,1572	471,0	0,178
179	359,6	0,1664	404,9	0,1874	216	419,7	0,1572	472,8	0,178
180	361,2	0,1664	406,8	0,1874	217	421,2	0,1572	474,6	0,178
181	362,9	0,1664	408,7	0,1874	218	422,8	0,1572	476,3	0,178
182	364,5	0,1664	410,6	0,1874	219	424,4	0,1572	478,1	0,178
183	366,2	0,1664	412,4	0,1874	220	425,9	0,1572	479,9	0,178
184	367,9	0,1664	414,3	0,1874	221	427,5	0,1572	481,7	0,178
185	369,5	0,1664	416,2	0,1874	222	429,1	0,1572	483,5	0,178
186	371,2	0,1664	418,1	0,1874	223	430,7	0,1572	485,2	0,178
187	372,9	0,1664	419,9	0,1874	224	432,2	0,1572	487,0	0,178
188	374,5	0,1664	421,8	0,1874	225	433,8	0,1572	488,8	0,178
189	376,2	0,1664	423,7	0,1874	226	435,3	0,146	490,4	0,1636
190	377,9	0,1664	425,6	0,1874	227	436,7	0,146	492,1	0,1636
191	379,5	0,1664	427,4	0,1874	228	438,1	0,146	493,7	0,1636
192	381,2	0,1664	429,3	0,1874	229	439,6	0,146	495,3	0,1636
193	382,9	0,1664	431,2	0,1874	230	441,1	0,146	497,0	0,1636
194	384,5	0,1664	433,1	0,1874	231	442,6	0,146	498,6	0,1636
195	386,2	0,1664	434,9	0,1874	232	444,0	0,146	500,3	0,1636
196	387,8	0,1664	436,8	0,1874	233	445,5	0,146	501,9	0,1636
197	389,5	0,1664	438,7	0,1874	234	446,9	0,146	503,5	0,1636
198	391,2	0,1664	440,6	0,1874	235	448,4	0,146	505,2	0,1636
199	392,8	0,1664	442,4	0,1874	236	449,9	0,146	506,8	0,1636
200	394,5	0,1664	444,3	0,1874	237	451,3	0,146	508,4	0,1636
201	396,1	0,1572	446,1	0,178	238	452,8	0,146	510,1	0,1636
202	397,6	0,1572	447,9	0,178	239	454,2	0,146	511,7	0,1636
203	399,2	0,1572	449,6	0,178	240	455,7	0,146	513,3	0,1636
204	400,8	0,1572	451,4	0,178	241	457,2	0,146	515,0	0,1636
205	402,4	0,1572	453,2	0,178	242	458,6	0,146	516,6	0,1636
206	403,9	0,1572	455,0	0,178	243	460,1	0,146	518,2	0,1636
207	405,5	0,1572	456,8	0,178	244	461,5	0,146	519,9	0,1636
208	407,1	0,1572	458,5	0,178	245	463,0	0,146	521,5	0,1636
209	408,6	0,1572	460,3	0,178	246	464,5	0,146	523,6	0,1636
210	410,2	0,1572	462,1	0,178	247	465,9	0,146	524,8	0,1636
211	411,8	0,1572	463,9	0,178	248	467,4	0,146	526,4	0,1636
212	413,4	0,1572	465,7	0,178	249	468,8	0,146	528,1	0,1636
213	414,9	0,1572	467,4	0,178	250	470,3	0,146	529,7	0,1636
214	416,5	0,1572	469,2	0,178					

Theil II. Rechtfertigung der in dem vorhergehenden Theil I gegebenen Vorschriften.

Zu Theil I § 1, betreffend die Aufschliessung der Organe mit Kalilauge.

Man hat bisher das Glykogen in Deutschland in der Art bestimmt, dass man mit verdünnter Kalilauge die glykogenhaltigen Organe durch Kochen in Lösung brachte, mit Brücke's Reagens das gelöste Eiweiss fällte, filtrirte und aus dem Filtrate das Glykogen mit Alkohol niederschlug. Nachdem sich nun herausgestellt hat, dass die Brücke'schen Reagentien erhebliche Fehler einführen, habe ich eine Methode ausgearbeitet, welche diese Fehler umgeht, indem sie auf die Anwendung der Brücke'schen Reagentien verzichtet. Das Wesentliche meiner Methode besteht darin, die Organe mit sehr starker Kalilauge so lange zu erhitzen, bis das Eiweiss so verändert ist, dass es durch Alkohol kaum mehr gefällt wird.

Weil man in Deutschland bisher allgemein auf Grund der quantitativen Analysen von v. Vintschgau und Dietl, Richard Külz und mir selbst annehmen musste, dass Glykogen durch siedende Kalilauge zerstört wurde, durfte das Aufschliessen der Organe mit siedender Kalilauge nur dann in Anwendung kommen, wenn die bisherige Auffassung als irrig widerlegt, d. h. wenn bewiesen wurde, dass Glykogen durch sehr starke Kalilauge nicht zersetzt wird.

Ich habe diesen Beweis[1]) geliefert und festgestellt, dass Glykogen, welches ohne Benutzung der Brücke'schen Reagentien von den Organen isolirt worden ist, bis zu 60 Stunden mit 36%iger Kalilauge gekocht werden kann, ohne dass es zersetzt wird. Denn eine Lösung solchen Glykogenes liefert vor und nach Kochen mit Kali durch die Inversion gleich viel Zucker. Aber auch die Fällbarkeit des Glykogenes durch Weingeist ist durch die Kalibehandlung nicht verändert worden.

Um ferner zu beweisen, dass das nicht isolirte Glykogen der Organe sich ebenso wie das isolirte verhält, habe ich festgestellt, dass ich mit meiner Methode gleich viel Glykogen erhalte, gleichgültig, ob ich den Fleischbrei 1/2 Stunde oder 42 Stunden mit 30% Kalilauge kochte.

Gefunden nach 1/2stündigem Kochen: 1,882% Glykogen
„ „ 42 „ „ 1,864% „

1) Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 92 S. 81.

In einem anderen Versuche erhielt ich beim Kochen von Fleischbrei mit 10 %iger Kalilauge

nach 28 tägigem Kochen: 1,494 %
„ 50 „ „ 1,461 %.

Durch das langdauernde Kochen hatte sich die Lauge allmählich stärker concentrirt.

Die beobachteten Unterschiede liegen in den Beobachtungsfehlern, ohne dass ich sie desshalb für Beobachtungsfehler erklären will. Die Verluste sind aber praktisch ohne Bedeutung.

Ich habe nun für das Aufschliessen der Organe sehr starke Kalilauge von 30 % empfohlen. Das hat zwei Gründe:

1. Ich habe die auffallende Thatsache festgestellt, dass **verdünnte** Kalilauge von etwa 2 % das mit Ausschluss der Brücke'schen Reagentien dargestellte Glykogen beim längeren Sieden nicht ganz unversehrt lässt. Es handelt sich allerdings nur um Verluste von 1 bis 2 %. — F. W. Pavy, der ähnliche Versuche anstellte, beobachtete Verluste von ungefähr derselben Grösse, obschon er Kalilauge von 10 % in Anwendung zog. — Da die Dextrinbildung vielleicht auf einer Hydratation beruht, ist es nicht gerade undenkbar, dass **concentrirte** Kalilauge wegen ihrer das **Wasser bindenden** Kraft eine Hydratation weniger begünstigt, als dies bei wasserreicher Lauge der Fall ist.

2. Es ist in hohem Grade wünschenswerth, bei der Fällung des Glykogenes mit Alkohol die gleichzeitige Ausscheidung von Eiweiss zu vermeiden. Durch längeres Kochen der Organe mit starker Kalilauge werden, worauf schon Claude Bernard und F. W. Pavy hinwiesen, die Eiweissstoffe so verändert, dass selbst sehr starker Weingeist nur sehr geringe Mengen stickstoffhaltiger Substanz niederschlägt.

Zu Theil I § 2, betreffend die Ausfällung des Glykogenes aus der alkalischen Organlösung mit Alkohol, mit nachfolgender Isolation des Glykogenes.

Vorausgesetzt wird hier, dass die Organlösung 15 % KOH enthält. Es fragt sich, wieviel Alkohol nöthig sei, um alles Glykogen auszufällen. Ich habe dies genau untersucht und bereits veröffentlicht, dass das in einer solchen Lösung enthaltene Glykogen durch ein gleiches Volum Alkohol vollkommen ausgefällt wird. Die Glykogenbestimmung ist stets mit Hülfe der Inversion ausgeführt. Die Belege hierfür finden sich in meiner bereits ausgeführten Arbeit[1]. — Da

1) Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 92 S. 81.

aber in dieser Arbeit stets das Verhalten des isolirten Glykogenes untersucht wurde und bei der Analyse der Organe die Löslichkeit durch die vielen das Glykogen begleitenden Stoffe verändert sein könnte, beschloss ich, auch diese Frage zur Entscheidung zu bringen.

In mehreren Versuchsreihen fällte ich die alkalische Organlösung mit

1. einem halben Volum Alkohol von 96 % Tr.
2. einem gleichen „ „ „ 96 % „
3. einem doppelten „ „ „ 96 % „
4. einem zehnfachen „ „ „ 96 % „

Das Ergebniss war, dass ½ **Volum Alkohol bereits das Glykogen vollständig ausfällt, so dass die Anwendung eines gleichen oder doppelten Volums keine grössere Ausbeute liefert.**

Die Anwendung des zehnfachen Volums Alkohol steigerte aber die Ausbeute an Kohlehydrat um einen geringen Betrag.

Ich will nun zuerst rechtfertigen, wesshalb ich das auf das schwedische Filter gebrachte Glykogen immer mit derselben Lösung wasche — die auf 1 Volum Lauge von 15 % KOH 2 Volumina Alkohol von 96 % Tr. enthält — gleichgültig, ob die alkalische Organlösung mit ½, einem gleichen oder doppelten Volum Alkohol gefällt worden war.

Sobald man nach Ausfällung des Glykogenes auf das schwedische Filter aufgiesst, fällt Jedem auf, wie verhältnissmässig schnell die dickliche, gehaltreiche rothe Flüssigkeit filtrirt. Gesetzt, das Glykogen sei mit einem halben Volum Alkohol gefällt gewesen und die Filtration so weit vorgeschritten, dass zum Auswaschen geschritten werden kann, so wird man zunächst hierzu eine Lösung nehmen, die ebensoviel KOH und Alkohol enthält als die soeben filtrirte Organlösung. Sobald man diese Flüssigkeit auf das Glykogen aufgiesst, beobachtet man die sonderbare Erscheinung, dass die Filtration plötzlich ganz ungeheuer verlangsamt ist, wobei dann allmählich das Glykogen zu einem kleisterartigen Klumpen zusammenbackt. Also mit der Entfernung der Eiweisslösung hat die leichte Filtration aufgehört. — Diese Störung wird sofort beseitigt, wenn man zum Auswaschen das von mir vorgeschriebene, an Alkohol reichere Gemisch anwendet. Da der beschriebene Uebelstand auch — obwohl in geringerem Grade — vorhanden ist, wenn man mit einem gleichen Volum die Organlösung gefällt hat, so ist es richtig, hier ebenfalls die beschriebene Waschlösung zu gebrauchen.

Ich habe endlich zu rechtfertigen, wesshalb ich ein gleiches Volum Alkohol zur Fällung des Glykogenes aus der Organlösung empfehle, obwohl ein halbes Volum schon genügt.

Sobald man diese Mischung auf das schwedische Filter bringt, beginnt natürlich der Alkohol allmählich abzudunsten. Man sieht, wenn solche Flüssigkeiten frei an der Luft stehen, desshalb von Tag zu Tag das gefällte Glykogen weniger werden, weil es, nachdem der Alkohol verdampft ist, wieder in Lösung geht. In geringem Maasse findet dieser Vorgang auch bei der Filtration statt — in um so höherem Maasse, je längere Zeit sie in Anspruch nimmt. Desshalb sind ganz besondere Vorkehrungen nöthig, um den Beweis zu liefern, dass schon $^1/_2$ Volum Alkohol bei der angegebenen Alkalescenz das Glykogen vollständig ausfällt. Man muss die Verdunstung des Alkohols möglichst verhindern und mit dem Aufgiessen der alkoholischen Waschlösung beginnen, lange ehe die rothe Organlösung ganz durchfiltrirt wird. Denn zuletzt zieht sich die Filtration in die Länge, so dass Gelegenheit zu stärkerem Verlust an Alkohol durch Verdunstung geboten wird. Aus diesem Grunde ist es zweckmässig, mit einem gleichen Volum Alkohol das Glykogen aus der Organlösung zu fällen, da man so allen Gefahren des Glykogenverlustes durchaus entgeht. Die durch den grösseren Alkoholgehalt bedingte grössere Verunreinigung des Glykogenes ist sehr unbedeutend und wiegt den gedachten Uebelstand reichlichst auf.

Sobald die filtrirte Waschlösung fast farblos abläuft und abgetropft ist, giesse ich Alkohol von 96 % Tr. auf, — und zwar aus folgendem Grunde.

Wenn man unmittelbar Wasser auf das Glykogen giesst, backt dasselbe zu einer gallertigen Masse leicht zusammen, löst sich sehr schwer, und die Filtration ist sehr behindert. Heisses Wasser anzuwenden, ist wegen der Einwirkung des Kalis auf das Filtrirpapier nicht gestattet.

Giesst man also nach dem Auswaschen des Glykogenes starken Alkohol auf, so macht er das Glykogen schrumpfen, so dass es viele Risse bekommt. Ausserdem nimmt der Alkohol einen grossen Theil des Alkalis in das Filtrat mit. Ein einmaliger, höchstens zweimaliger Aufguss des Alkohols genügt. Ist er gut abgetropft, so zieht man einen Gummischlauch über das Abflussrohr des Trichters, verschliesst ihn mit einem Quetschhahn und giesst sterilisirtes Wasser auf das Glykogen, in welches dasselbe begierig eindringt und schnelle Lösung bewirkt.

Es bleibt die Mittheilung der analytischen Belege.

Reihe I.

500 g frischer Pferdefleischbrei + 500 ccm Lauge von 60 % KOH (Kaliumhydrat Ia „Merck“) kalt gemischt im Literkolben und dieser in das siedende Bad versenkt. Nach 1/2 Stunde nochmals umgeschwenkt, wobei sich zeigt, dass schon alles Fleisch gelöst ist. Zurückgebracht in das siedende Bad. Im Ganzen zwei Stunden erhitzt. Dann in ein Liter siedendes Wasser gegossen, Abkühlung abgewartet, durch Glaswolle filtrirt.

Versuch I.

100 ccm Organlösung + 50 ccm Alkohol von 96 % Tr. im Becherglas, das mit Uhrglas bedeckt war.

Nach 24 Stunden abfiltrirt und ausgewaschen mit der vorgeschriebenen Lösung, als die rothe Flüssigkeit noch nicht ganz abfiltrirt war. Drei Mal ausgewaschen. Glykogen schwach gelb.

Nach Abtropfen ein Mal mit Alkohol von 96 % Tr. gewaschen. Mit kaltem Wasser dann das Glykogen gelöst, mit ClH neutralisirt, in 500 ccm-Kolben übergeführt, 25 ccm ClH von 1,19 hinzugefügt und Filter mit Wasser gut ausgewaschen, das auch in den 500 ccm-Kolben abfliesst. Schliesslich wird derselbe fast bis zur Marke aufgefüllt. Nach vollzogener Invertirung abgekühlt, von sehr wenigen, feinsten Flöckchen abfiltrirt.

81 ccm Zuckerlösung liefern: 0,2018 Cu_2O = 0,1793 Cu.
Die Controlle nach Volhard ergibt: = 0,1780 Cu.
0,178 Cu = 0,083 Zucker.

Also:

100 ccm Organlösung = 0,512 g Zucker aus Glykogen.

Versuch II.

100 ccm Organlösung + 100 ccm Alkohol von 96 % Tr.

Nach 24 Stunden filtrirt.

Zwei Mal mit der vorgeschriebenen Lösung, dann mit Alkohol von 96 % wie bei Versuch I gewaschen und ebenso weiter behandelt.

81 ccm Zuckerlösung lieferten: 0,2041 Cu_2O = 0,1813 Cu.
Die Controlle nach Volhard ergibt: = 0,1803 Cu.
0,1803 Cu = 0,0841 Zucker.

Also:

100 ccm Organlösung = 0,519 g Zucker.

Versuch III.

100 ccm Organlösung + 200 ccm Alkohol von 96 % Tr.

Nach 24 Stunden filtrirt.
Genau behandelt wie Versuche I und II.

81 ccm Zuckerlösung liefern: 0,2057 Cu_2O = 0,1827 Cu.
Die Controlle nach Volhard liefert: = 0,1803 Cu.
0,1803 Cu = 0,0841 Zucker.

Also:

100 ccm Organlösung = 0,519 Zucker.

Versuch IV.

100 ccm Organlösung fliessend in ein Liter Alkohol von 96 % Tr. enthaltend 7 % KOH.

Nach 24 Stunden filtrirt. Fällungsmasse nicht deutlich reichlicher als die mit weniger Alkohol erhaltene.

Gewaschen mit folgender Mischung:

100 ccm Lauge von 15 % KOH.
1000 ccm Alkohol von 96 % Tr. mit 7 % KOH.

Nach Abtropfen nicht mit Alkohol gewaschen, sondern unmittelbar in Wasser gelöst, neutralisirt und ferner wie bei den vorhergehenden Versuchen verfahren.

81 ccm Zuckerlösung liefern: 0,2112 Cu_2O = 0,1877 Cu.
Die Controlle nach Volhard ergibt: = 0,1821 Cu.
0,1821 Cu = 0,085 Zucker.

Also:

100 ccm Organlösung = 0,525 Zucker.

Die grosse Alkoholmenge hat also die Ausbeute um 1,1 % vermehrt.

Reihe II.

500 g Brei von frischem Pferdefleisch; 500 ccm Lauge von 60 % KOH (Marke „Merck“) kalt in Literkolben eingefüllt und dieser in siedendes Bad versenkt und sonst genau so verfahren wie bei Reihe I.

Versuch I.

100 ccm filtrirte Fleischlösung + 100 ccm Alkohol von 96 % Tr. Filtration u. s. w. bis zur Inversion ebenfalls genau so wie bei dem entsprechenden Versuch der Reihe I.

81 ccm Zuckerlösung liefern: 0,1460 Cu_2O = 0,1296 Cu.
Die Controlle nach Volhard ergibt: = 0,1292 Cu.
0,1292 Cu = 0,0590 Zucker.

Also:
100 ccm Organlösung = 0,3642 g Zucker.

Versuch II.

100 ccm Organlösung + 200 ccm Alkohol von 96 % Tr. Behandelt wie der vorige Versuch.

81 ccm Zuckerlösung liefern: 0,1465 Cu_2O = 0,1300 Cu.
Die Controlle nach Volhard ergibt: = 0,1290 Cu.
0,1290 Cu = 0,05890 Zucker.

Also:
100 ccm Organlösung = 0,3636 g Zucker.

Versuch III.

100 ccm Organlösung + 1000 ccm Alkohol von 96 % Tr. Behandelt wie die vorigen Versuche. Nur Waschlösung ist:

100 ccm Lauge von 15 % KOH,
1000 ccm Alkohol von 96 % Tr.

Die weitere Behandlung wie gebräuchlich.

A. 81 ccm Zuckerlösung liefern
0,154 Cu_2O = 0,1367 Cu (Rohr 10).
Die Controlle nach Volhard = 0,1314 Cu,
0,1314 Cu = 0,0601 Zucker.

Also:
100 ccm Organlösung = 0,3709 Zucker.

B. Die Wiederholung des Versuchs mit Rohr 4
liefert 0,1523 Cu_2O = 0,1353 Cu,
Die Controlle nach Volhard = 0,1302 Cu.
0,1302 Cu = 0,0595 Zucker.

Also:
100 ccm Organlösung = 0,3673 Zucker.

Demnach
A = 0,3709 Zucker
B = 0,3673 „
Mittel = **0,3691 Zucker = 100 ccm Organlösung.**

Die grosse Alkoholmenge hat also die Ausbeute um 1,4 % vermehrt.

Uebersicht,

betreffend die Fällbarkeit von Kohlehydraten durch Alkohol aus einer Organlösung, die 15 % Kaliumhydroxyd enthält.

Nr.	In 100 ccm alkalischer Organlösung Gehalt an Glykogen, ausgedrückt als Zucker bei Fällung des Glykogenes mit				Mehrausbeute an Kohlehydrat durch 10 Volumina Alkohol
	50 ccm Alkohol von 96 % Tr.	100 ccm Alkohol von 96 % Tr.	200 ccm Alkohol von 96 % Tr.	1000 ccm Alkohol von 96 % Tr.	
Reihe I					
1.	0,512 g	—	—	—	—
2.	—	0,519 g	—	—	—
3.	—	—	0,519 g	—	—
4.	—	—	—	0,525 g	1,1 %
Reihe II					
1.	—	—	—	—	—
2.	—	0,3642 g	—	—	—
3.	—	—	0,3636 g	—	—
4.	—	—	—	0,3691 g	1,4 %

Aus der Uebersicht folgt:

1. Dass auf 1 Volum Organlösung 1 Volum Alkohol von 96 % Tr. genügt, um alles vorhandene Glykogen vollständig auszufällen.

Eine Vergleichung der einzelnen Versuche mit Beziehung auf die Nothwendigkeit der Controlle nach Volhard ergibt die nachstehende Tabelle.

	Gewogen	Controlle nach Volhard	Abweichung
Reihe I.			
Versuch I ½ Vol. Alkohol . .	0,1793 Cu	0,1780 Cu	+ 1,3 mg
Versuch II 1 Vol. Alkohol . .	0,1813 Cu	0,1803 Cu	+ 1,0 mg
Versuch III 2 Vol. Alkohol .	0,1827 Cu	0,1803 Cu	+ 2,4 mg
Versuch IV 10 Vol. Alkohol .	0,1877 Cu	0,1821 Cu	+ 5,6 mg
Reihe II.			
Versuch I 1 Vol. Alkohol . .	0,1296 Cu	0,1292 Cu	+ 0,4 mg
Versuch II 2 Vol. Alkohol . .	0,1300 Cu	0,1290 Cu	+ 1,0 mg
Versuch III 10 Vol. Alkohol .	0,1367 Cu	0,1314 Cu	+ 5,3 mg
	0,1353 Cu	0,1302 Cu	+ 5,1 mg

Hieraus folgt, dass die gravimetrische Methode den richtigen Werth gibt, wenn man zur Fällung des Glykogenes ein gleiches Volum Alkohol anwendet.

Jeder wird aber gut thun, auf die Controlle nicht ganz zu verzichten, schon um die Reinheit seiner Reagentien, besonders des Kalis, sicherzustellen.

2. Etwas ganz Neues ergibt aber die Fällung mit dem 10fachen Volum des Alkohols. Denn sie bedingt eine 1 % betragende Vermehrung der Ausbeute an Kohlehydrat. Der Betrag ist allerdings sehr klein und liegt im Bereiche der Beobachtungsfehler. Da aber meine Methoden so sehr genau sind und beide Reihen, die mit dem Fleische verschiedener Pferde angestellt wurden, fast denselben Werth ergeben, ist die Wahrscheinlichkeit sehr gross, dass kein Beobachtungsfehler vorliegt.

Es fragt sich, um welches Kohlehydrat es sich handelt, das erst bei so hohem Alkoholgehalt gefällt wird. Am wahrscheinlichsten ist es, dass Glykogen-Dextrin vorliegt, das hier zum ersten Mal im thierischen Körper zur Wahrnehmung gelangt. —

Ich habe schon früher[1]) dem Vorkommen von Dextrinen meine Aufmerksamkeit zugewandt, indem ich die frische Leber mit 70 %igem Alkohol auszog. Nach Verjagung des Alkohols aus dem Auszug, Einengung und Fällung mit den Brücke'schen Reagentien brachte das 10fache Volum Alkohol nicht die Spur einer Fällung hervor. Möglicher Weise hat die Eiweissfällung die Spuren von Dextrin mitgerissen, so dass sie mir entgangen sind.

Ich gebe natürlich zu, dass ein sicheres Urtheil über das Vorhandensein echten Dextrines erst möglich sein wird, wenn dasselbe in Substanz dargestellt ist, was ich weiter zu verfolgen beabsichtige. —

Von besonderer Wichtigkeit bleibt aber, dass die Menge von höheren Kohlehydraten, welche uns bei der Glykogenanalyse jetzt entgeht, einen nur sehr geringen Betrag ausmacht. — Hierbei wird allerdings vorausgesetzt, dass in den Organen keine Dextrine vorkommen, welche wie der Zucker durch heisse Kalilauge zerstört werden. —

Zum Schluss muss ich noch eine Verwahrung einlegen.

Ich habe stets die Annahme gemacht, dass das durch Alkohol gefällte Kohlehydrat, welches bei der Invertirung Zucker liefert, Glykogen sei.

Nach unseren jetzigen Kenntnissen bleibt aber die Möglichkeit, dass dem Glykogene Pentosane beigemengt sind, die bei der Invertirung Pentosen liefern; letztere reduciren die Fehling'sche Lösung ebenfalls. Es muss desshalb baldigst untersucht werden, ob der

---

1) Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 75 S. 207.

hierdurch bedingte Fehler so gross ist, dass er eine nachträgliche Pentosenanalyse und Correctur der Glykogenzahl nöthig macht.

Die mitgetheilte Methode der quantitativen Glykogenanalyse gründet sich auf Erfahrungen, die wesentlich durch die Untersuchung des Pferdefleisches gewonnen wurden, das durch Fettarmuth sich auszeichnet.

Seitdem hat sich aber herausgestellt, dass Verhältnisse beobachtet werden, welche die Durchführung der Analyse sehr erschweren.

Wenn äusserst fettreiche Organe analysirt werden, kommt es vor, dass die Lösung des Organes nach der Abkühlung zu einer Gallerte erstarrt, weil so viel Seife sich gebildet hat. In diesem Falle erleichtert man sich die Analyse, wenn man den frischen Organbrei vor Beginn der Analyse durch Behandlung mit absolutem Alkohol und Aether fettarm macht.

Manche Organe, z. B. die Leber und andere Drüsen, geben aber auch dann noch beim Abkühlen der alkalischen Lösung eine steife Gallerte, wahrscheinlich Kalialbuminat, das aber durch Alkohol flüssig wird und weiter behandelt werden kann. Diese Schwierigkeiten bedürfen eine weitere Untersuchung, um die zweckmässigste Art festzustellen, wie man ihrer Herr wird.

Die quantitative Analyse des Glykogenes nach A. E. Austin.

Von dem Wunsche geleitet, an Stelle der mangelhaften Methode von R. Külz eine bessere zu setzen, hat A. E. Austin[1]) auf Veranlassung und unter Leitung von Prof. E. Salkowski ein neues Verfahren zur Bestimmung des Glykogenes ausgearbeitet.

Salkowski's Gedanke bezweckte in erster Linie, die Schädigung zu vermeiden, welche das Glykogen durch das Kochen mit Kalilauge bei der Külz'schen Methode erleidet und gleichzeitig die Erzeugung der massigen Eiweissniederschläge zu umgehen, welche das Glykogen mechanisch mit niederreissen.

Demgemäss sollte der auf Glykogen zu untersuchende Organbrei zuerst mit siedendem Wasser ausgezogen und das in dem ausgekochten und ausgepressten Rückstand noch enthaltene Glykogen durch Pepsinverdauung aufgeschlossen werden.

Austin's Verfahren[2]) ist nun folgendes:

---

1) A. E. Austin, M. D. aus Boston, U. S. A., Ueber die quantitative Bestimmung des Glykogenes in der Leber (aus dem chemischen Laboratorium des pathologischen Instituts zu Berlin). Virchow's Archiv Bd. 150 S. 185. 1897.

2) Austin, a. a. O. S. 192.

„Zur Verdauung diente ein aus 2 g Finzelberg'schem Pepsin, „welches vor der Anwendung durch Waschen mit Wasser sorgfältig „von jeder Spur Milchzucker befreit war, und 1 Liter Verdauungs- „salzsäure (hergestellt aus 990 ccm Wasser und 10 ccm Salzsäure „von 25 % HCl) bereiteter künstlicher Magensaft. Derselbe befand „sich in einer Glasstöpselflasche; die beim Auskochen mit Wasser „gebliebenen Rückstände wurden in diese hineingebracht und das „Ganze unter vielfachem Schütteln so lange bei 40 ° C. digerirt, bis „anscheinend Alles verdaut war, was in der Regel zwei Tage in „Anspruch nahm. Nunmehr wurde der Inhalt der Flasche in eine „grosse Schale entleert, neutralisirt und auf 200 ccm eingedampft, „nochmals mit Salzsäure angesäuert, die Flüssigkeit heiss filtrirt „und etwas nachgewaschen. Das Filtrat, welches stets ziemlich stark „gefärbt war, wurde mit dem doppelten Volum Alkohol versetzt und „über Nacht stehen gelassen, der Niederschlag abfiltrirt, mit 62 pro- „centigem Alkohol nachgewaschen, dann noch feucht sammt dem „Filter in eine Schale gebracht und unter Zusatz von wenig Wasser „auf dem Wasserbad erwärmt. Dabei löste sich der Niederschlag „bis auf einen geringen Rückstand auf, welcher abfiltrirt und mit „dem bei der Verdauung gebliebenen Rückstand behufs Verarbeitung „nach Külz vereinigt wurde. Das Filtrat nebst Waschwasser wurde „in der gewöhnlichen Weise mit Salzsäure und Brücke'schem „Reagens gefällt, filtrirt u. s. w."

Fassen wir das Verfahren Austin's übersichtlich zusammen, so wird das Glykogen durch drei auf einander folgende verschiedene Methoden gewonnen, die mit A, B, C bezeichnet werden. A liefert das Glykogen, welches durch Kochen mit Wasser dem Organbrei entzogen werden kann. Die mit dem Glykogen in Lösung gegangenen Eiweissstoffe u. s. w. werden mit dem Brücke'schen Reagens ausgefällt. Der Niederschlag ist bei Weitem nicht so massig wie bei dem Külz'schen Verfahren.

B liefert durch Verdauung des ausgekochten Organbreies das in diesem noch enthaltene und durch Auskochen nicht zu gewinnende Glykogen. Das mit dem verdauten Eiweiss gleichzeitig in Lösung gegangene Glykogen wird nun fast allein ohne das Eiweiss gefällt, wenn die Concentration der Lösung die von Austin vorgeschriebene Stärke nicht überschreitet und auf 1 Volum angesäuerter Glykogen-Albumoselösung immer 2 Volumina Alkohol angewandt werden. Austin meint offenbar nicht absoluten Alkohol, sondern solchen von 96 Vol. Procent. — Da aber diesem durch Verdauung gewonnenen Glykogen doch ein wenig Eiweiss beigemengt ist, wird die Anwendung des Brücke'schen Reagens noch nöthig.

C liefert das Glykogen, welches in dem unverdaut gebliebenen Rest des Organbreies noch eingeschlossen ist; desshalb wird dieser Rest mit Kalilauge zerkocht, gelöst und nach Külz's Vorschriften verfahren.

Folgende Tabelle I gibt einen Beleg für die Ergebnisse des Verfahrens (s. Austin a. a. O. S. 193).

Tabelle I.

Versuchsnummer	Gewicht der Leber	*A* Mit Wasser ausgezogen	*B* Aus dem Rückstand durch Verdauung erhalten	*C* Aus dem Verdauungsrückstand nach Külz erhalten	Summe von $A+B+C$	Controllbestimmung nach Külz	Die Verdauungsmethode hat mehr geliefert als Külz	Die Verdauungsmethode hat weniger geliefert als Külz
1	25,6	0,558	0,4445	0,0195	1,0220	0,991	0,031	—
2	22,5	0,3128	0,250	0,009	0,5118	0,561	0,108	—
3	42,0	2,0835	0,735	0,065	2,8825	2,9414	—	0,058
4	20,5	0,0105	0,022	Spur	0,0325	0,0374	—	0,0049
5	19,25	0,258	0,3295	Spur	0,5875	0,535	0,0525	—
6	31	0,598	0,552	0,0115	1,1615	1.233	—	0,0715
7	30,45	0,9065	0,619	0,017	1,5425	1,486	0,0565	—

Um die Bedeutung der Zahlen besser beurtheilen zu können, wird es nothwendig sein, aus Austin's Tabelle eine andere Tabelle abzuleiten, in welcher berechnet ist, wie gross der procentige Fehler bei Austin's Analysen sich herausstellt, wenn man die nach Külz ausgeführten Analysen als richtig ansieht.

Tabelle II.

Versuchsnummer	Controllbestimmung nach Külz	Die Verdauungsmethode hat absolut mehr geliefert als Külz	Die Verdauungsmethode hat absolut weniger geliefert als Külz	Die Verdauungsmethode hat procentisch mehr geliefert als Külz	Die Verdauungsmethode hat procentisch weniger geliefert als Külz
1	0,991	0,031	—	3,13	—
2	0,561	0,108	—	19,25	—
3	2,9414	—	0,058	—	1,97
4	0,0374	—	0,0049	—	13,10
5	0,535	0,0525	—	9,8	—
6	1,233	—	0,0715	—	5,8
7	1,486	0,0565	—	3,8	—
		Allgemeines Mittel		+ 2,16	

Aus den Angaben Austin's lässt sich nicht mit Sicherheit ersehen, ob die Versuche, die der mitgetheilten Tabelle zu Grunde liegen, mit oder ohne Aschenbestimmung ausgeführt sind. Es scheint,

dass keine Aschenbestimmungen gemacht sind. Denn wo Austin[1]) Aschenanalysen gemacht hat, gibt er es ausdrücklich an mit der Bemerkung, dass er nicht überall Aschenbestimmungen ausgeführt habe, da ihr Betrag so geringfügig sei. Külz pflegte solche Analysen einfach als werthlos zu verwerfen. Die Glykogen-Analyse ist aber auch nach Külz so ungenau und bei sonst gewissenhafter Arbeit mit grösseren Fehlern behaftet, als sie durch Vernachlässigung der Mineralbestandtheile entstehen können. Desshalb lässt sich diese Vereinfachung der immer noch unglaublich mühsamen Arbeiten allenfalls entschuldigen.

Zunächst ist nun allerdings aus der Tabelle die wenig befriedigende Thatsache ersichtlich, dass die Verdauungsmethode bald 1,97 % weniger, bald 19,25 % mehr Glykogen liefert als die Külz'sche. Da ich[2]) gezeigt habe, dass die letztere ebenfalls mit einem wechselnden und oft sehr grossen Beobachtungsfehler behaftet ist, kann man die Mangelhaftigkeit in der Uebereinstimmung der beiden Methoden keineswegs der Verdauungsmethode allein zur Last legen.

Von Wichtigkeit bleibt aber, dass im Mittel die Verdauungsmethode ungefähr dieselben Werthe wie die Külz'sche ergibt. Im Mittel liefert die Verdauungsmethode um 2,16 % höhere Werthe. Da ich[3]) nun bewiesen habe, dass die mit der Methode von Külz erhaltenen Werthe viel zu klein sind, muss dies auch für die Verdauungsmethode gelten.

Gleichwohl schien es mir der Mühe werth, Austin's Methode etwas eingehender zu prüfen.

Wenn die Aufgabe gestellt ist, zu bestimmen, wie viel Stickstoff, Fett und Glykogen in einer bestimmten Gruppe von etwa 20 Fröschen enthalten ist, so stösst man zuerst auf die Schwierigkeit, vielleicht Unmöglichkeit, sämmtliche Thiere in einen homogenen Brei zu verwandeln. Man kann desshalb nicht aliquote Theile des Breies abwägen, um in dem ersten Theil den Stickstoff, im zweiten das Fett, im dritten das Glykogen zu bestimmen. — Man kann auch nicht sämmtliche 20 Frösche in siedende Lauge werfen, die sie schnell auflöst; denn die Lauge treibt Ammoniak aus und verseift die Fette. Hierdurch ist die Külz'sche Methode ausgeschlossen. — Wenn man aber alle 20 Frösche in einer grossen Flasche in Pepsinsalzsäure verdaut, erhält man eine homogene Lösung der Thiere — abgesehen von den Knochen und einem geringen Rückstand. Diese Lösung

1) Austin, Virchow's Archiv Bd. 150 S. 188.
2) Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 75 S. 121.
3) Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 75 S. 121.

enthält noch allen Stickstoff, alles Fett und gestattet die Bestimmung des Glykogenes nach Austin. J. Athanasiu[1]) hat sich ja dieser Methode bedient, um die durch Phosphor angeblich erzeugte fettige Entartung der Eiweissgewebe zu erforschen.

Meine erste Aufgabe musste darin bestehen, zu untersuchen, ob das Pepsinum Finzelberg vollständig durch das Brücke'sche Reagens ausgefällt wird und ob, falls das nicht der Fall ist, der Alkohol dann bei der Fällung des Glykogenes auch einen Theil des Pepsinum Finzelberg mit niederschlägt. Ich stellte diese Versuche mit 4 Präparaten des Pepsinum Finzelberg an, die nicht ganz gleich sich verhielten, also von verschiedenen Darstellungen herrührten.

Aus den ausgeführten Analysen folgt, dass das Pepsinum Finzelberg Körper enthält, welche wie das Glykogen wohl durch Alkohol, nicht aber durch Salzsäure und das Brücke'sche Reagens gefällt werden. Diese Stoffe müssen demgemäss bei der Austin-schen Analyse das Gewicht des zu bestimmenden Glykogenes in fehlerhafter Weisse beeinflussen und zwar steigern. Der Fehler ist von wechselnder Grösse und zuweilen sogar durch Glykogen oder Erythramylon bedingt, das nach Brücke bei der Magenverdauung aus Amylon entsteht.

Das Reagens, welches dazu auserwählt wurde, um in einer Substanz die Menge des Glykogenes zu bestimmen, enthält also selbst sehr wechselnde Mengen von Glykogen oder einem ähnlichen Polysaccharid.

Uebt das Pepsinum Finzelberg auf Glykogen eine verändernde Wirkung aus, die sich in geringerer Fällbarkeit durch Alkohol kund gibt?

Austin hat sich natürlich auch die Frage vorgelegt, ob das Pepsin auf das Glykogen eine Einwirkung ausübe, welche es zur quantitativen Analyse unbrauchbar mache. Austin behauptet nun, dass das Pepsinum Finzelberg keinen Zucker aus Glykogen bei der künstlichen Verdauung erzeuge. Ich habe diesen Versuch wiederholt und die Verdauung sogar drei Tage fortgesetzt, ohne dass mir der Nachweis einer Entstehung von Zucker gelungen wäre. Diese Thatsachen sind aber nicht genügend; es ist vielmehr der Beweis zu erbringen, dass die Pepsinverdauung das Glykogen nicht — etwa

---

1) Athanasiu, Pflüger's Archiv Bd. 71 S. 318. 1898.

durch Bildung leichter löslicher Dextrine — in einer Weise verändert, die einen Fehler für die quantitative Analyse zur Folge hat.

Um diese Frage zu entscheiden, habe ich gewogene Glykogenmengen der Verdauung unterworfen, indem ich genau so verfuhr, wie es Austin für die quantitative Gewinnung des Glykogenes vorschreibt. Ich will gleich hier hervorheben, dass ich immer einen grossen Verlust zu verzeichnen hatte[1]).

Das nach der Methode Austin's erhaltene Glykogen ist entgegen der Behauptung dieses Forschers nicht frei von Stickstoff.

Die in der Literatur seit der Entdeckung des Glykogenes immer wieder auftretende Behauptung, dass das nach Brücke dargestellte Glykogen frei von Stickstoff sei, hat ihren Grund in der nicht genügenden Empfindlichkeit der Proben auf Stickstoff. Wie ich mit meinen Schülern gezeigt habe, ist bis jetzt die quantitative Analyse des Stickstoffs nach Kjehldahl die einzig durchaus zuverlässige Probe, wenn man die zur Bindung des gebildeten Ammoniaks hergestellte Schwefelsäure so stellt, dass 1 ccm = 1 oder 2 mg Stickstoff. Die zugehörige Kalilauge ist der Schwefelsäure äquivalent.

Selbstverständlich muss durch blinde Analysen festgestellt werden, dass die angewandten Reagentien keinen Stickstoff enthalten, sowie dass die Glasgefässe und das Glasrohr, welches zur Destillation des Ammoniaks dient, kein Alkali abgeben. — Selbstverständlich sind ferner endlich die Lösungen dadurch noch gesichert worden, dass der Stickstoff in gewogenen Mengen von Harnstoff bestimmt und ganz genau gefunden worden ist.

Wenn man bei der Analyse des Glykogenes nach Brücke-Külz die Eiweissstoffe **nur einmal** mit Salzsäure und Kaliumquecksilberjodid ausfällt, wird man immer ein durch Stickstoff stark verunreinigtes Glykogen erhalten. Der Procentgehalt desselben an Stickstoff schwankt dann nach meiner Analyse zwischen 0,1 und 0,5 %. Das ist bei der sorgfältigsten Arbeit nicht zu vermeiden. Ein Grund dieses Uebelstandes liegt darin, dass die durch das Brücke'sche Reagens gefällte Substanz im Ueberschusse des Fällungsmittels etwas löslich ist.

Ohne Zweifel wusste Külz, dass bei einmaliger Fällung der Eiweissstoffe mit dem Brücke'schen Reagens nur ein unreines Präparat erhalten werde. Denn er schreibt wiederholte Reinigung

---

1) Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 80 S. 359.

vor, d. h. Wiederauflösung des zuerst gewonnenen Glykogenes in Wasser und abermaligen Zusatz von Salzsäure und Kaliumquecksilberjodid.

Ich habe durch vielfach wiederholte derartige Reinigung stickstofffreies Glykogen darzustellen gesucht. Es ist mir aber niemals gelungen. Allerdings erreichte ich es zuweilen, dass der Stickstoffgehalt unter 0,1 % herabging, immer aber beträchtlich über 0,01 % blieb. Ich habe darüber schon vor Austin's Arbeit berichtet[1]).

Die quantitative Analyse des Glykogenes durch Colorimetrie.

Von Goldstein[2]) wurde zuerst die colorimetrische Bestimmung des Glykogenes vorgeschlagen und auch bereits zur Entscheidung wissenschaftlicher Fragen verwerthet. Schon Luchsinger[3]) zeigte in seiner Inauguraldissertation, dass die Goldstein'sche Methode durchaus werthlos sei. Die Einwände sind:

1. Muskel- und Leberglykogen sollen sich bei manchen Thieren gegen Jod verschieden verhalten.

2. Brücke hebt hervor, dass die Färbung von Glykogen durch Jod verschieden ausfällt, je nachdem das Glykogen frisch ist oder bereits der Trocknung unterworfen wurde.

3. Die Gegenwart sehr verschiedener Substanzen (wie Eiweiss, Leim, Alkohol, Kochsalz, Jodkalium, kohlensaures und phosphorsaures Kalium u. s. w.) ändert den Farbenton des Jodglykogenes.

Die colorimetrische Methode gibt nach den Erfahrungen von Prof. Eduard Külz[4]) nur dann einigermaassen zuverlässige Resultate, wenn man, je nachdem man das Glykogen beim Hund, Kaninchen, Huhn in der Leber oder der Muskulatur bestimmen will, von verschiedenen (entsprechenden) Normalglykogenen ausgeht, wenn man zur Färbung nur frisch bereitete Jodjodkaliumlösungen von ganz bestimmter Concentration benutzt und endlich das Glykogen erst ganz rein und aschefrei, nach Brücke's Methode abscheidet. Ein solches Verfahren sagt E. Külz mit Recht, würde nicht die geringsten Vortheile bieten.

In neuester Zeit hat Paul Jensen[5]) die colorimetrische

---

1) Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 66 S. 636.

2) Goldstein, Verhandlungen der physik. med. Gesellschaft in Würzburg N. F. Bd. 7.

3) Luchsinger, Dissertatio Inauguralis p. 10. Zürich 1875.

4) E. Külz, Pflüger's Archiv Bd. 24 S. 91. 1881.

5) P. Jensen, Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 35 S. 525.

Methode auf's Neue bearbeitet und angewandt. Zur Empfehlung der Methode gibt Jensen drei Analysen an, bei denen er den durch Colorimetrie erhaltenen Werth dadurch controllirt hat, dass er das Glykogen gleichzeitig nach Brücke-Külz — aber ohne die von Pflüger eingeführten Verbesserungen — bestimmt hat. Folgende Uebersicht gibt eine Vorstellung für den Grad der Uebereinstimmung.

Glykogen aus	Colorimetrische Werthe in g	Wägungswerthe in g	Differenz in %
Leber	1,577	1,613	+ 2,23
Beinmuskeln	0,0698	0,0705	+ 0,99
Herz	0,0170	0,0165	— 3,03

Da nun Jensen, wie er selbst sagt, die Brücke-Külz'sche Methode ohne die Pflüger'schen Verbesserungen ausgeführt hat, müssten seine durch Wägung für das Glykogen erhaltenen Zahlen zu klein sein. Es drängt sich desshalb die Frage auf, ob Jensen die Aschenanalyse des Glykogenes ausgeführt hat. Da er darüber keine Angabe macht, so ist wohl anzunehmen, dass die Asche nicht bestimmt wurde, die einen Anhaltspunkt für den Grad der Verunreinigung des Glykogenes gibt. Es verliert hierdurch die Wägung ihren Werth zur Vergleichung.

Für die colorimetrische Analyse stellt Jensen sich Lösungen von chemisch reinem Glykogen dar, „Normallösungen", deren Procentgehalt er genau kennt, um sie zu vergleichen mit den Glykogenlösungen unbekannten Procentgehaltes. Das Glykogen der Normallösungen ist nach Brücke-Külz dargestellt und muss natürlich behufs der Reinigung den Brücke'schen Reagentien öfter unterworfen worden sein. Nach Pavy's und Pflüger's Untersuchungen wird das Glykogen hierdurch geändert, kann als Normal-Glykogen nicht mehr gelten. Wie leicht die Jodreaction des Glykogenes geschwächt wird, ist bekannt, und schon Brücke macht darauf aufmerksam, dass bereits das Trocknen des Glykogenes hierzu genügt. Pflüger beobachtete, dass nach Brücke-Külz dargestelltes und gereinigtes Glykogen beim Stehen im Exsiccator allmählich die Fähigkeit, durch Jod geröthet zu werden, immer mehr verliert.

Die Uebereinstimmung in den drei Analysen von Jensen kann nur dadurch bedingt sein, dass in entgegengesetztem Sinne wirkende Fehler sich gegenseitig zufällig compensirt haben. Es fehlt ausserdem, da nur diese drei Analysen vorliegen, eine Angabe darüber, wie viele Analysen er ausgeführt hat, die nicht stimmen.

Denn nur unter dieser Voraussetzung erklärt sich das Urtheil, welches Jensen[1]) selbst über seine Methode ausspricht:

„Handelt es sich freilich um grosse Organe und beträchtlichen „Glykogengehalt, so multiplicirt sich der absolute Fehler derart, „dass die Ergebnisse der colorimetrischen Bestimmung wohl kaum „mehr befriedigen dürften."

In den drei Beleganalysen sind ja die absoluten Fehler klein und auch nicht als absolute, sondern procentige Werthe angegeben. Letztere würden, wenn sie dem wirklichen Sachverhalt allgemein entsprächen, das wegwerfende Urtheil nicht rechtfertigen, das Jensen selbst über seine Methode fällt.

Nach meinen neuesten Untersuchungen liegt die Schwierigkeit für Erfindung einer brauchbaren colorimetrischen Methode in folgenden Umständen:

1. Die Färbung einer und derselben Glykogenlösung wechselt mit der Menge des zugesetzten Jods von hellem Gelb bis Blutroth. Um das Maximum der Farbe hervorzubringen, muss ein Ueberschuss von Jod genommen werden. Ueberschreitet man den nöthigen Ueberschuss, so gesellt sich die Farbe des Jods zu der des Jodglykogenes.

2. Das mit Jod gesättigte Glykogen zeigt nur in concentrirter Lösung die blutrothe Farbe. Bei der Verdünnung werden alle Stufen bis zu lichtem Gelbbraun durchlaufen.

3. Will man gleiche Volumina der zu bestimmenden Glykogenlösung und einer chemisch reinen Glykogenlösung von bekanntem Gehalt versetzen mit je einem gleichen Volum derselben Jodlösung, so ist zu bedenken, dass die Organextracte Stoffe enthalten, welche Jod festbinden, so dass die zu prüfende Glykogenlösung mindestens nicht so stark gefärbt wird, als es dem Glykogengehalte nach sein sollte.

Es lassen sich zwar diese das Jod bindenden Verunreinigungen der Glykogenes beseitigen — aber nur durch einen umständlichen Reinigungsprocess. Und es handelt sich um eine **quantitative** Analyse der **Glykogenes.**

Ferner braucht man zur Vergleichung jedes Mal chemisch reines Glykogen, und das ist nur schwierig zu erlangen.

4. Dann wäre noch zu untersuchen, ob das Glykogen der Leber und anderer Organe gleiche farbkräftige Reaction mit Jod gibt. So berichten A. Harden und W. J. Young[2]) in einer ausgezeichneten

---

1) Jensen, a. a. O. S. 529.

2) A. Harden and W. J. Young, Transactions of the Chemical Society vol 81. 1902.

Untersuchung, dass das Glykogen vom Kaninchen stärker durch Jod gefärbt wäre als das Glykogen der Hefe. Beide Glykogenarten reagirten gegen Jod wieder stärker als das Glykogen der Auster. Nach Clautriau hingegen färbt sich das Hefeglykogen stärker als das von Fungi oder von Kaninchen[1]). A. Harden und J. Young haben durch die Elementaranalyse den Beweis geliefert, dass sie reines Glykogen zur Untersuchung verwandten.

Schon Naunyn[2]) hatte die Beobachtung gemacht, dass bei Hühnern das Muskelglykogen sich mit Jod violett, das Leberglykogen rothbraun färbt.

Claude Bernard machte die Entdeckung, dass gelähmte Muskeln oder solche, die zur Ruhe gezwungen wurden (Kaninchen), sich mit Glykogen beladen, welches mit Jod eine vollständig blaue Farbe wie Stärkemehl zeigt. So viel kann ich nach eigener Erfahrung versichern, dass Claude Bernard ein höchst zuverlässiger Beobachter war. Seine Genialität störte ihn nie, führte ihn vielmehr sicherer durch Räthsel zur Wahrheit.

Man wird also wohl mit der Thatsache rechnen müssen, dass das aus verschiedenen Organen stammende Glykogen nicht gleiche Wirkung auf Jod ausübt. Vor Ausarbeitung einer colorimetrischen Methode müsste dieser Punkt erst durch eine systematische Untersuchung ins Reine gebracht werden.

Wäre das aber auch geschehen, so würde eine zuverlässige Analyse noch so viele Umständlichkeiten darbieten, dass schwerlich ein Gewinn an Zeit und Sicherheit damit verknüpft sein würde.

Die quantitative Analyse des Glykogenes durch Messung der Circularpolarisation.

Eduard Külz[3]) hat zuerst den Versuch gemacht, das Glykogen auf optischem Wege zu bestimmen. Er stellte zunächst mit Glykogen, das er mit seiner Methode gereinigt hatte, das mittlere Drehungsvermögen zu 211° fest; zwei andere sehr zuverlässige Beobachter, Böhm und Hoffmann, hatten den Werth 226,7° ermittelt. —

Külz verglich nun die durch Polarisation erhaltenen Werthe des Glykogenes mit denjenigen, welche durch die Brücke-Külz'sche Methode festgestellt worden waren, wobei die von Pflüger ein-

---

1) Clautriau, Etude chimique du Glycogène. Memoire couronné. Acad. Roy. Belg. p. 53. 1895.

2) Naunyn, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 3 S. 97.

3) E. Külz, Pflüger's Archiv Bd. 24 S. 92.

geführten Verbesserungen noch nicht in Anwendung gezogen sind. Das erklärt vielleicht, wesshalb die Methode von Brücke-Külz grössere Werthe ergab.

E. Külz theilt eine Tabelle von neun Versuchen mit und findet daraus ersichtlich, dass die optische Methode durchaus befriedigende Resultate liefert. — Wenn man nun aber die procentige Abweichung der verglichenen Zahlen berechnet, ergibt sich,

für	Versuch	2	eine	Abweichung	von	über	6 %
"	"	4	"	"	"	"	8 %
"	"	5	"	"	"	"	9 %
"	"	6	"	"	"	"	17 %
"	"	9	"	"	"	"	13 %

Das kann man doch nicht wohl eine befriedigende Uebereinstimmung nennen. —

Die ungeheuren Unterschiede, welche von verschiedenen Beobachtern für die Grösse der specifischen Drehung des Glykogenes gemeldet werden, beweisen, dass die Circularpolarisation der quantitativen Analyse des Glykogenes vor der Hand nicht zu Grunde gelegt werden kann.

Abgekürzte quantitative Analyse des Glykogenes nach E. Pflüger.

Bei der bisher gebräuchlich gewesenen quantitativen Glykogenanalyse nach Brücke-Külz waren immer 3 bis 4 Tage bis zu einer Woche und noch mehr nöthig, um den Procentgehalt festzustellen. Es wurden verschiedene Versuche gemacht, schneller zum Ziele zu gelangen; doch war keiner von Erfolg.

Ich will desshalb jetzt einen Gang der Analyse empfehlen, welcher in Zeit einiger Stunden, höchstens eines Tages annähernd zum Ziele führt[1]).

1. 100 g frischer Organbrei in 100 ccm siedende Lauge von 60 % KOH eingetragen und zwei Stunden erhitzt.

2. Nach Abkühlung in Becherglas gegossen, 200 ccm sterilisirtes Wasser hinzugefügt, gemischt, mit 400 ccm Alkohol von 96 % Tr. gefällt; ohne dass also vorher irgendwie filtrirt worden ist.

3. Nach Absitzen des Niederschlags Filtration durch ein schwedisches Filter von 15 cm Durchmesser. Waschung ein Mal mit einer Mischung von 1 Vol. Lauge von 15 % KOH + 2 Vol. Alkohol von 96 % Tr., dann mit Alkohol von 66 % Tr.

1) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 103 S. 169. 1904.

4. Lösung des Niederschlags mit siedendem Wasser, Auskochen des Filters mit dem unlöslichen Rückstand.

5. Neutralisation der Lösung. Nur bei bedeutender Abscheidung von Eiweiss nochmalige Filtration und Auskochen des unlöslichen Rückstandes. Diese zweite Filtration kann meistens vernachlässigt werden.

6. Zusatz von Salzsäure, um den Gehalt auf 2,2 % zu bringen. Inversion in 3 Stunden.

7. Nach Abkühlung Neutralisation, Filtration. Bestimmung des Zuckers im Halbschattenapparat. Die Zahl für den Zucker mit 0,927 multiplicirt ergibt den zugehörigen Werth des Glykogenes.

Drittes Capitel.

Die Verbreitung des Glykogenes im Thierreich.

Die grosse Verbreitung des Glykogenes durch das gesammte Reich der Thiere bis zu den Pilzen deutet bereits die ausserordentliche Wichtigkeit dieser Substanz für den Stoffwechsel der lebendigen Wesen an. Die so verschiedene Reichlichkeit des Vorkommens des Glykogenes an verschiedenen Orten eröffnet dem Verständniss neue Grundlagen.

Die chemische Analyse des Glykogenes bildet auch hier selbstverständlich unser oberstes Hülfsmittel. Wo es sich aber darum handelt, genauer zu wissen, in welchen Theilen eines Organes, d. h. in welchen Zellen und in welchen Theilen der Zellen das Glykogen sich angehäuft findet, müssen wir der mikroskopischen Untersuchung den Vortritt einräumen. In dieser Beziehung ist dieses Gebiet in einer sorgfältigen, höchst werthvollen Monographie ausführlich von Dietrich Barfurth[1]) bearbeitet worden, die wir desshalb auch hier vielfach benutzen werden.

Der mikrochemische Nachweis des Glykogenes ist von Barfurth[2]) in folgender Weise geführt worden. Kleine Stücke der zu untersuchenden Gewebe wurden in absolutem Alkohol gehärtet, die dann angefertigten Schnitte auf dem Objectträger in Jodlösungen gelegt und mit Deckglas bedeckt. Angewandt wurden drei Lösungen:

---

1) Dietrich Barfurth, Vergleichend histochemische Untersuchungen über das Glykogen. Archiv für mikroskop. Anatomie Bd. 25 S. 259. 1885.

2) Barfurth, a. a. O. S. 260.

1. JK 3,0, J 1,0, H_2O 500;
2. Lösung 1 zur Hälfte mit Glycerin versetzt = Jodglycerin;
3. Jodgummi nach Ehrlich: Eine dünne Jodjodkaliumlösung wird mit so viel Gummi arabicum versetzt, dass eine zähe syrupöse Flüssigkeit entsteht.

Wie schon Claude Bernard angab, ist die Farbe des Jodglykogenes nicht immer dieselbe. Die grössten Farbenunterschiede hat Barfurth in Uebereinstimmung mit Claude Bernard[1]), Naunyn[2]), O. Nasse[3]), Böhm und Hoffmann[4]), sowie E. Külz[5]) zwischen Muskel- und Leberglykogen gefunden, indem er bei ersterem zuweilen eine schön violette, bei letzterem eine ganz maronenbraune Farbe fand. Die Färbung schwindet beim Erwärmen und kehrt nach dem Erkalten wieder, wenn nicht alles Jod ausgetrieben wird.

Die Diagnose auf Glykogen kann mit genügender Sicherheit gestellt werden, wenn man braunrothe Färbung durch die Jodlösung erhält, vorausgesetzt, dass man aus diesem Gewebe überhaupt Glykogen darzustellen vermag und dass Amyloid, welches unlöslich in Wasser und verdünnten Säuren ist und durch Jod ebenfalls braun, nach Schwefelsäurezusatz aber violett oder blau wird, ausgeschlossen werden kann (Barfurth)[6]).

Nachdem Best[7]) entdeckt hat, dass das Glykogen von seiner Karminlösung leuchtend roth gefärbt wird, empfiehlt Dr. Edgar Gierke[8]) als untrügliches Mittel der Diagnose: Die Jodreaction ist erst gesichert, wenn die färbbare Substanz durch Speichel gelöst wird und sich mit der Best'schen Karminlösung leuchtend roth färbt. Denn durch Jod werden auch Myelin, Lecithin, Chitin und Amyloid gebräunt und das Best'sche Reagens färbt auch derbes Bindegewebe roth, ferner die Körner der Mastzellen und am täuschendsten das Zellprotoplasma von Magendrüsen, sowie manche Kalkablagerungen. „Alle Substanzen, die gleichzeitig auf Jod und Karmin „reagieren, werden in kurzer Zeit durch Speichel gelöst, während „die, die nur eine Reaction aufweisen, stets unverändert blieben[9])."

---

1) Claude Bernard, Compt. rend. Sitzung der Akademie 23. März 1857.
2) Naunyn, Archiv f. exper. Pathol. und Pharmak. Bd. 3 S. 97.
3) O. Nasse, Pflüger's Archiv Bd. 14 S. 479. 1877.
4) Böhm u. Hoffmann, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 10 S. 17.
5) E. Külz, Pflüger's Archiv Bd. 24 S. 64. 1881.
6) Barfurth, a. a. O. S. 262.
7) Best, Ziegler's Beiträge Bd. 33 S. 585. 1903.
8) Edgar Gierke, Das Glykogen in der Morphologie des Zellstoffwechsels. Habilitationsschrift S. 11. G. Fischer, Jena 1905.
9) Edgar Gierke, a. a. O. S. 12.

Die Leber.

Die hier in erster Linie zu nennenden Forscher sind Claude Bernard[1]), Schiff[2]), Bock und Hofmann[3]), Heidenhain und Kayser[4]), Ehrlich[5]), Afanassiew[6]) und Barfurth[7]).

Während Claude Bernard das Glykogen in der Zellsubstanz imbibirt sein lässt oder in der Form von granulations beobachtet hat, spricht M. Schiff von Körnern; alle anderen Beobachter stimmen darin überein, dass das Glykogen in den Leberzellen als eine amorphe, zwischen die hellen Körnchen des Zellinhaltes eingelagerte Masse[8]) auftritt, d. h. diffus dem Paraplasma (Kupffer) in gleichmässiger Vertheilung einverleibt ist[9]). Merkwürdig ist, dass das Glykogen oft die Zellsubstanz nicht gleichmässig erfüllt, weil es sich vorzugsweise in dem Theile der Zelle anhäuft, welcher der Vena intralobularis hepatica zugekehrt ist, wobei der andere Theil der Zelle, welcher der Peripherie des Läppchens zugewandt ist, arm oder frei von Glykogen erscheint. Diese Eigenthümlichkeit der Glykogenvertheilung im Protoplasma findet sich besonders in der Leber des Kaninchens, aber nicht immer, und scheint beim Hunde zu fehlen. Stets und überall, selbst bei reichstem Glykogengehalt, bleibt der **Zellkern ganz frei** davon[10]).

Nach Afanassiew[11]) hat ein reicher Glykogengehalt eine bedeutende Zunahme des Volumens der Leberzelle zur Folge, was beim Vergleich mit einer Hungerleber deutlich hervortritt. Die Blutcapillaren einer Leber mit nur mässigem Glykogengehalt sind breiter als in der glykogenreichen Leber (Afanassiew). Durch Alkohol wird das Glykogen im Innern der Zelle in Form charakteristischer Flocken gefällt. Hierdurch erklären sich die von Claude Bernard[12]) beschriebenen „granulations“, sowie die von Heidenhain[13]) und

1) Claude Bernard, Compt. rend. t. 75 p. 58.

2) Schiff, Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber. Würzburg 1856.

3) Bock und Hofmann, Virchow's Archiv Bd. 56 S. 201. 1872.

4) Heidenhain, Hermann's Handbuch der Physiologie Bd. 1 S. 221. — Kayser in Breslauer ärztliche Zeitschrift 1879 Nr. 19.

5) Ehrlich, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 6 S. 33. 1883.

6) Afanassiew, Pflüger's Archiv Bd. 30 S. 385. 1883.

7) Barfurth, a. a. O. S. 262.

8) Bock und Hofmann, Virchow's Archiv Bd. 56 S. 201.

9) Ehrlich, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 6 S. 33.

10) Barfurth, a. a. O. S. 266.

11) Afanassiew, Pflüger's Archiv Bd. 30. 1883.

12) Claude Bernard, Compt. rend. t. 75 p. 58.

13) Heidenhain, Hermann's Handbuch der Physiologie Bd. 1 S. 221.

Kayser beobachteten Körner und Schollen, die aus Glykogen bestehen [1]).

Von Wichtigkeit ist noch die durch Ehrlich [2]) festgestellte Thatsache, dass das Glykogen auch im Paraplasma als eine Einlagerung in ein Stroma aufgefasst werden muss. Er sagt: „Bemerkenswerth ist fernerhin, dass die in diesen Zellen (der Harncanälchen der Diabetiker) nachweisbare Einlagerung in ihrem „Verhalten gegen Jod nicht immer vollständig übereinstimmt; in „derselben Zelle kann man neben Kugeln, die intensive Glykogenfärbung zeigen, andere, gleich grosse finden, die nur hellgelb gefärbt sind, und daneben noch Zwischenstufen in allen Abtönungen „von Braun bis Gelb. Gerade diese Übergänge weisen darauf hin, „dass zwischen braunen und gelben Kugeln ein innerlicher Zusammenhang bestehe, wofür auch alles Andere, das gleiche Aussehen, das „gleiche Lichtbrechungsvermögen sprechen. Man erhält den Eindruck, dass die braunen Kugeln nicht nur einfach aus Glykogen „beständen, wie es auf den ersten Blick erscheinen könnte, sondern „dass in ihre Zusammensetzung zwei Körper, ein in Jod vergilbender „und ein in Jod sich bräunender, das Glykogen, eingetreten seien. „Die rein gelben Kugeln enthielten nur den einen Körper, und „würden dann die verschiedenen Nüancen von Gelb bis zum Braun „einem verschieden grossen Gehalt von Glykogen entsprechen.“ „Es „ist mithin das Glykogen an allen Orten, wo es im Organismus „vorkommt, mit einer anderen Substanz, die ich in Analogie mit „der Botanik als Trägersubstanz bezeichnen möchte, so zu sagen „solidarisch vereinigt.“ Aus Ehrlich's Darstellung ergibt sich, dass er unter der Trägersubstanz etwas vom Protoplasma und Paraplasma Verschiedenes versteht, das in Gestalt von durch Jod gelb werdenden Kugeln auftritt, die bald mehr, bald weniger Glykogen enthalten. Barfurth schliesst sich durchaus der Darstellung Ehrlich's an und erklärt, dass er die Trägersubstanz für alle von ihm untersuchten Fälle durchaus bestätigen konnte. Besonders lehrreich ist folgende Beschreibung Barfurth's. „In zwei Gewebselementen schien mir zuerst die Trägersubstanz vollkommen zu „fehlen: nämlich in den mit Glykogen erfüllten ‚Riesenzellen‘ der „Placenta und den Leydig'schen Bindesubstanzzellen der Gastropoden, die ebenfalls ungeheure Mengen von Glykogen aufstapeln. „Diese letzteren Zellen sind weniger protoplasmatischer als gallertiger „hyaliner Natur; nur die äusserste Zellhülle und der von spärlichem

1) Barfurth, a. a. O. S. 268.
2) Ehrlich, a. a. O. S. 34.

„Protoplasma umgebene Kern färben sich durch Jod gelb, bestehen „also aus Proteïnsubstanzen; der ganze übrige Teil der Zelle ausser „dem Glykogen bleibt hell. In diesem Teil der Zelle also liegt „das unregelmässig geformte oder tropfenähnliche, durch Jod braun-„roth gefärbte Glykogen, und man sieht von einer ‚Trägersubstanz‘ „zuerst keine Spur. Bringt man aber Gewebsschnitte, die solche „Zellen enthalten, in Jodglycerin oder auch ‚Lugol'sche Lösung‘, „so überzeugt man sich leicht, dass auch hier das Glykogen in „einer Trägersubstanz eingebettet ist. Man sieht nämlich unter „dem Mikroskop, dass sich in solchen Fällen zuerst die Träger-„substanz wie das Plasma der Zellen gelb färbt, und dass erst „später das Ganze braun wird, weil die Verbindung des Glykogens „mit Jod sich langsamer vollzog. Umgekehrt sieht man nun nach „kürzerer oder längerer Zeit in solchen Präparaten zuerst die „braune Jodglykogenfärbung verschwinden, weil das Glykogen sich „ziemlich schnell in der Zusatzflüssigkeit löst; die gelbe Träger-„substanz bleibt aber nachher noch einige Zeit sichtbar, weil sie „etwas schwerer löslich scheint als das Glykogen.“ [1])

Die mitgetheilten Thatsachen gelten für die Leber aller Wirbelthiere mit Einschluss des Menschen. — Besonders bemerkenswerth ist, dass auch mit Hülfe der Jodfärbung sich in der Leber von Thieren, die sehr lange keine Nahrung zu sich genommen haben, keine Spur von Glykogen nachweisen lässt. In der Leber der bei Bonn am Rhein gefangenen Wintersalme (Trutta salar) liess sich kein Glykogen nachweisen. Auch die Anwendung der Brücke'schen Methode ergab keine Spur Glykogen.

Claude Bernard[2]) entdeckte, dass die Leber erst gegen die Mitte des fötalen Lebens ihre glykogene Function beginne. Barfurth[3]) bestätigt Claude Bernard. Er hat die Leber von Kaninchenembryonen in verschiedenen frühen Stadien, bei einem Schafembryo von 19 cm Länge, bei einem Meerschweinchenembryo von 10 cm Länge mit weit vorgeschrittenem Haarwuchse untersucht, — er fand die Leber glykogenfrei, obwohl in vielen anderen Geweben dieser Embryonen (wie in der Haut, Huf, Darmepithel, Blase, Hoden u. s. w.) Glykogen in reichlicher Menge vorhanden war. Claude Bernard hat wahrscheinlich und Barfurth sicher die fötalen Lebern zum Behuf der Gewinnung des Glykogenes mit siedendem Wasser ausgezogen. Da wir heute wissen, dass dieses

1) Barfurth, a. a. O. S. 271.
2) Claude Bernard, Journal de la Physiologie t. 2 p. 335. 1859.
3) Barfurth, a. a. O. S. 275.

Verfahren ungenügend ist, habe ich mit meiner Kalimethode die Versuche wiederholt mit Lebern aus der ersten Hälfte der Fötalperiode. Ich untersuchte Kälbchen, Schweinchen und Lämmchen und vermisste das Glykogen niemals. Meist war es spärlich, zuweilen aber auch reichlich vertreten. Lebern aus dem ersten Viertel der Fötalperiode habe ich[1]) in neuester Zeit untersucht und Glykogen darin nachweisen können, wenn es auch meist sehr spärlich vorhanden ist. Zum Verständniss der Angaben von Bernard und Barfurth ist zu beachten, dass gut genährte Thiere, welche plötzlich schlecht oder gar nicht ernährt werden, zuerst das Glykogen in der Leber, dann erst aus den Muskeln verlieren. Da die Schlachtthiere in den letzten Tagen vor dem Schlachten meist schlecht oder nicht gefüttert werden, findet man meist die Leber sehr arm an Glykogen, während die Muskeln oft noch reichliche Mengen enthalten. Auffallend so verhält es sich mit den Kälbern, die zwei bis drei Wochen nach der Geburt alt sind. Ihre Lebern enthalten sehr oft nur Spuren von Glykogen. Füttert man die Kälbchen aber drei Tage reichlich mit Milch, dann wird die Leber reich an Glykogen. Diese Umstände wirken natürlich auch auf den Fötus, wenn eine trächtige Kuh geschlachtet wird. Wenn man in der fötalen Leber kein Glykogen findet, so beweist das desshalb nichts, wenn nicht feststeht, dass das mütterliche Thier sich in gutem Ernährungszustande bis zum Schlachttag befand. Ob Bernard's Angabe für die allerfrüheste Fötalperiode richtig ist, müssen fernere Untersuchungen lehren.

Was nun die als Leber öfters bezeichnete Drüse bei den Wirbellosen betrifft, so weiss man schon seit Claude Bernard[2]), dass diese bei den Krebsen Glykogen enthält. Hiermit in Uebereinstimmung sind die Untersuchungen von Hoppe-Seyler[3]), sowie diejenigen von Barfurth und B. Kirch. Bei grossen, 5- bis 6 jährigen Flusskrebsen fanden sich nach 5 wöchigem Fasten in der Leber noch deutliche Spuren von Glykogen, während die Muskeln frei waren. Nach Fütterung mit reinem, kohlehydratfreiem Fibrin wurden in der Leber 0,8 %, in den Muskeln 0,114 bis 0,142 % Glykogen gefunden.

Was die Mollusken betrifft, so hat in der Leber der Lamellibranchiaten schon Claude Bernard[4]) eine Substanz gefunden,

---

1) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 102 S. 305. 1904.

2) Claude Bernard, Leçons sur les phénomènes de la vie. t. 2 p. 110. 1879.

3) Hoppe-Seyler, Pflüger's Archiv Bd. 14 S. 399.

4) Claude Bernard, Recherches sur une nouvelle fonction etc. Annal. d. sciences nat. III. sér. t. 19. Zoologie S. 335. 1853.

die wahrscheinlich Glykogen ist. — Von der Gastropodenleber sagt Claude Bernard[1]): „Quant au foie on y rencontre très „distinctement deux sortes de granules, les uns se colorant en rouge „vineux par l'iode et appartenant aux cellules glycogéniques, les „autres se colorant en jaune par l'iode et appartenant aux cellules „biliaires."

Krukenberg[2]) hat aus den Lebern frisch gefangener, lebenskräftiger Individuen der Species Arion empiricorum (ater) und Helix pomatia nach der Brücke'schen Methode beträchtliche Mengen echten Glykogenes dargestellt. — Barfurth hat in Bestätigung von Hammarsten[3]) ebenso den Glykogengehalt der Leber von Helix pomatia und Limax variegatus nach der Brücke'schen Methode quantitativ bestimmt und die Diagnose des Glykogenes gesichert durch die Jodreaction, Löslichkeit in Wasser, Fällbarkeit durch Alkohol, Saccharificirung durch Speichelferment. An frischen Präparaten glykogenhaltiger Lebern sieht man nach Barfurth bei Glycerin- oder Wasserzusatz das Glykogen nicht; nach Behandlung mit absolutem Alkohol erscheint es in solchen Präparaten in Gestalt eigenthümlich glänzender, weisser, kleinerer oder grösserer Schollen und Körner, die sich durch Jodlösung erst gelb, dann dunkler, endlich rotbraun färben. Aus der Leber von Helix pomatia schwand in drei Wochen Hunger alles Glykogen spurlos.

Barfurth untersuchte nun genauer, in welchen Zellen der Gastropodenleber sich das Glykogen ablagert. Ohne auf die Einzelheiten einzugehen, sei nur das hervorgehoben, dass nicht nur die Bindesubstanz, sondern auch das eigentliche Drüsengewebe aus verschiedenartigen Substanzen besteht. In der Bindesubstanz werden nach Brock[4]) drei Arten von Zellen unterschieden: „Plasmazellen", (grosse, glasige, glänzende, kernhaltige, polygonal gegen einander epithelartig abgeplattete Zellen), sternförmige Bindesubstanzzellen, Spindelzellen.

„Unter gewöhnlichen Ernährungsverhältnissen häuft sich in der „Helixleber alles Glykogen in den ‚Plasmazellen' an, während das „Epithel ganz frei davon ist; in der Leber der Limaxarten aber „sind diese spärlicher vorhandenen Lagerräume bald gefüllt, und „desshalb wird schon sehr bald das Epithel zur Aufstapelung des

1) Claude Bernard, Leçons sur les phénomènes de la vie. t. 2 p. 110. 1879.
2) Krukenberg, Vergleichend physiologische Studien an den Küsten der Adria Abth. 2 S. 59.
3) O. Hammarsten, Pflüger's Archiv Bd. 36 S. 373. 1885.
4) Brock, Zeitschr. f. wissensch. Zool. 1883 S. 1—63.

„Glykogens mit herangezogen." [1]) Was die Form betrifft, in der das Glykogen sich ablagert, so erscheint es in den „Plasmazellen" in scharf abgegrenzten, rundlichen Massen; „in den Kalkzellen liegt „es zwischen den glänzenden Kügelchen von phosphorsaurem Kalk, „die nach Jodbehandlung meist dunkel erscheinen. In den Leber- „und Fermentzellen findet es sich diffus oder in unregelmässigen „Körnchen im Protoplasma zerstreut; bei sehr starkem Glykogen- „gehalt sieht man bisweilen sogar kleine Glykogenmengen in den „Secretbläschen; dagegen scheinen die fertigen ausgestossenen Secret- „bläschen, die man im Innern der Follikel oder besser noch im „Lumen der Ausführungsgänge studiren kann, keine Spur von „Glykogen mehr zu enthalten." — Das Glykogen ist immer Zellen einverleibt. Die Membrana propria der Drüsenfollikel ist glykogenfrei: „Merkwürdig ist es, dass die Leberausführungsgänge und selbst „die kleinsten Gallengänge für die Glykogenablagerung eine sehr „beliebte Stätte bilden, so zwar, dass oft diese Gänge stark glykogen- „haltig sind, während die eigentlichen Leberfollikel noch frei von „Glykogen bleiben." [2])

Alle auf den Glykogengehalt bezüglichen Thatsachen zeigen sich nun in hohem Grade von den Ernährungsverhältnissen abhängig, indem nach einer Fastenzeit von 20 bis 21 Tagen bei Limax und Helix alles Glykogen verschwindet[3]) und beim Füttern dann in der 9. bis 10. Stunde nach Einnahme der Mahlzeit wieder auftritt[4]). Sehr bemerkenswerth erscheint dabei, dass es **die Zellen der Bindesubstanz sind, in denen das Glykogen zuerst aufgestapelt wird.** Beim längeren **Hungern** verschwindet das Glykogen **zuerst aus dem Epithel der Leber und dann erst aus den Zellen der Bindesubstanz**[5]).

Die hohe Bedeutung, welche der Leber der Gastropoden als Stapelplatz für das Glykogen zukommt, folgt aus quantitativen Analysen, welche Barfurth ausgeführt hat. Das Ergebniss war, dass **die Leber nach 24stündiger Fütterung ca. zehn Mal so viel Glykogen enthielt als ein entsprechendes Gewicht des übrigen Körpers**[6]). Es ergab sich ferner, dass innerhalb 24 Stunden nach Beginn der Fütterung der Glykogengehalt der Leber so überwiegend ist, dass er beinahe dem Gesammtglykogen des übrigen

1) Barfurth, a. a. O. S. 328.
2) Barfurth, a. a. O. S. 328, 329.
3) Barfurth, a. a. O. S. 330.
4) Barfurth, a. a. O. S. 334.
5) Barfurth, a. a. O. S. 334.
6) Barfurth, a. a. O. S. 338.

Körpers gleichkommt. Bei längerer Dauer der Fütterung nimmt dann das Glykogen in den übrigen Körpertheilen zu; im ungünstigsten Falle aber (III) beträgt der Glykogengehalt der Leber immer noch über 1/3 des gesammten Glykogenes. Im Princip verhält sich also die Gastropodenleber doch ganz analog der Wirbelthierleber[1]). Hierfür sind folgende Analysen Barfurth's[2]) anzuführen:

Glykogen in g

		in der Leber		im übrigen Körper
I.	Limax variegatus	0,052	(24 Stunden nach Fütterung)	0,0641
II.	Limax variegatus	0,376	(3 Tage nach Fütterung)	0,5338
III.	Helix pomatia	0,801	(5 Tage nach Fütterung)	2,2360

Es möge endlich noch erwähnt werden, dass nach Landwehr[3]) in der Weinbergschnecke ein Glykogen vorkommt, welches sich mit Jod nicht färbt, wesshalb er den Namen „Achrooglykogen" vorgeschlagen hat. Die Angabe konnte weder von Barfurth[4]) noch von Hammarsten[5]) bestätigt werden.

Es bleibt uns endlich noch die Verbreitung des Glykogenes in der Leber selbst zu betrachten, was für die experimentelle Physiologie von Wichtigkeit ist.

Seegen und Kratschmer[6]) glauben gezeigt zu haben, „dass „Zucker wie Glykogen in der Leber ganz gleichmässig vorhanden „sind, und dass die Leber in dieser Hinsicht als Einheit anzusehen „ist". Zur Bestimmung des Glykogenes bedienten sich diese Forscher der Extraction mit Wasser, was ja ein unsicheres Verfahren ist.

Richard Külz[7]) hat die Leber des Hundes in mehrere Stücke getheilt und nach Wägung der Stücke mit Hülfe der Brücke-Külz'schen Methode den Glykogengehalt bestimmt.

Ich stelle die Ergebnisse in folgender Tabelle zusammen, indem ich das Wesentliche aus Tabelle 9 und Tabelle 10 von Külz entnehme. Versuch I bis IV sind an einem Hund angestellt, Versuch V bis VII an einem anderen Hunde.

1) Barfurth, a. a. O. S. 345.
2) D. Barfurth, a. a. O. S. 345.
3) Landwehr, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 6 S. 74. 1882.
4) D. Barfurth, a. a. O. S. 337.
5) O. Hammarsten, Pflüger's Archiv Bd. 36 S. 373.
6) Seegen und Kratschmer, Pflüger's Archiv Bd. 22 S. 223. 1880.
7) Richard Külz, Zeitschr. f. Biol. Bd. 22 S. 183. 1886.

Nr.	Gewicht des Leberstückes des Hundes in g	Aschefreies Glykogen in g	Gehalt des Leberstückes an Glykogen in %
I	32,5	1,6863	5,18
II	32,8	1,6560	5,05
III	32,0	1,6024	5,00
IV	31,0	1,5381	4,96
V	33,0	0,8098	2,45
VI	37,0	0,8331	2,25
VII	29	0,6367	2,19

„Meine Versuche," sagt Richard Külz, „sprechen dafür, dass „das Glykogen in der Leber wenigstens annähernd gleich ver-„theilt ist."

Die Frage ist dann weiter von August Cramer[1]) verfolgt worden, der ebenfalls unter Leitung von Prof. Eduard Külz gearbeitet hat. Er untersuchte die Leber des Meerschweinchens, des Kaninchens, des Hahnes, des Frosches. Da die Lebern dieser Thiere — vom Kaninchen abgesehen — zu klein sind, um sie in Stücke zu theilen und den Glykogengehalt zu bestimmen, so halte ich nur die mit der Kaninchenleber angestellten Versuche für eine einigermaassen sichere Grundlage. Ich habe aus den Zahlen für den absoluten Gehalt an aschefreiem Glykogen den Procentgehalt der einzelnen Leberstücke berechnet, wie es in der folgenden Uebersicht aufgeführt ist.

Nummer des Leberstückes	Gewicht der ganzen Leber in g	Gewicht des ganzen Leberstückes in g	Gewicht des aschefreien Glykogenes in g	Procentgehalt an Glykogen
I	80,0	28,0	2,5307	0,9038
II		24,5	2,3344	0,9528
III		27,5	2,5954	0,9438

Bei dem Versuche von Richard Külz mit dem ersten Hunde stimmen die Procente an Glykogen, welche für die verschiedenen Leberstücke gefunden wurden, ziemlich befriedigend. Nicht so beim zweiten Hunde. Der Unterschied von Nr. V und VII: 2,45 % gegen 2,19 % entspricht einer Abweichung von 11,9 %. Bei Cramer entspricht Nr. I und II, d. h. 0,9038 und 0,9528 %, einer Abweichung von 5 % bis 5,5 %.

---

1) August Cramer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 24 S. 85. 1888.

Wahrscheinlich hat dies seinen Grund in dem geringeren Glykogengehalt der beiden Lebern, wie Richard Külz schon hervorhebt. Denn die nicht sehr genaue Methode bedingt einen mit der Kleinheit der zu bestimmenden Substanz wachsenden Beobachtungsfehler.

In neuerer Zeit ist die Frage mit besseren Methoden aufs Neue bearbeitet worden.

B. Schöndorff[1]) untersuchte bei einem auf Glykogen gemästeten Hunde zwei getrennte Leberpartien und fand in

Stück I von 605 g Gewicht 18,82 % Glykogen,
„ II „ 214 „ „ 18,33 % „

Das ist ein Unterschied von 2 %.

Nachdem sich schon v. Wittich[2]) früher gegen die gleichmässige Verbreitung des Glykogens in der Leber ausgesprochen hatte und in neuester Zeit von E. Abderhalden und Rona[3]) dieselben Bedenken geltend gemacht worden waren, unternahm Dr. Karl Grube[4]) in meinem Laboratorium nochmals eine eingehende Untersuchung, deren Einzelheiten ich mit den Worten dieses Forschers mittheilen werde, weil es sich um die zuverlässigste bisher erbrachte Feststellung des Thatbestandes handelt.

„Die Glykogenbestimmung geschah nach der von Pflüger ausgearbeiteten und in seinem Werke über das ‚Glykogen‘ beschriebenen Methode[5]).

Versuch I.

Hund von 16,630 kg Gewicht. Um einen bedeutenden Glykogenansatz zu erzielen, erhält das Thier nach fünftägigem Hungern folgendes Futter:

400 g gemahlenes Fleisch,
150 g Reis,
100 g Kartoffeln,
200 g Rohrzucker.

Drei Tage lang gefüttert und dann getödtet, Gewicht vor dem Tode = 18 kg. Die Leber wiegt 648 g = 3,04 % des Körpergewichts.

Die Leber wird in vier Theile zertheilt, jedes Stück in der Fleischmaschine zerschnitten und je 100 g abgewogen.

1) B. Schöndorff, Pflüger's Archiv Bd. 99 S. 191. 1903.
2) v. Wittich, Centralblatt f. d. med. Wissensch. Nr. 8. 1875.
3) E. Abderhalden und Rona, Zeitschr. physiol. Chemie Bd. 41 S. 303. 1904.
4) Karl Grube, Pflüger's Arch. Bd. 107 S. 483. 1905.
5) Pflüger's Arch. Bd. 96 S. 94. 1903.

Resultat:

1. 16,272 % Zucker = 16,765 % Glykogen,
2. 15,476 % „ = 15,965 % „
3. 16,320 % „ = 16,820 % „
4. 15,920 % „ = 16,405 % „

Die geringste Differenz beträgt 0,06 = 0,35 %; die grösste Differenz beträgt 0,86 = 5,4 %.

Die Werthe 1, 3 und 4 stimmen gut überein. Die wahrscheinliche Erklärung für die grosse Abweichung des Werthes 2 gegenüber den drei anderen soll später gegeben werden.

Versuch II.

Hund von 9,6 kg, hungert zwei Tage, wird am 2. Februar Abends mit 960 g gemahlenem Kuhfleisch gefüttert; am nächsten Morgen getödtet. Gewicht vor dem Tode 10,3 kg. Gewicht der Leber 272,8 g = 2,6 % des Körpergewichts.

Die ganze Leber wird durch die Fleischmaschine in einen gleichmässigen Brei verwandelt, von dem vier Portionen von je 50 g abgewogen und auf Glykogen behandelt werden.

Resultat:

1. 7,150 % Zucker = 7,360 % Glykogen,
2. 7,196 % „ = 7,415 % „
3. 7,192 % „ = 7,411 % „
4. 7,160 % „ = 7,374 % „

Die Werthe stimmen nahezu überein; die grösste Differenz beträgt 0,055 = 0,76 %, die kleinste 0,004 = 0,05 %.

Versuch III.

Hund von 11,4 kg, hungert 36 Stunden, dann gefüttert mit 1140 g gemahlenen Kalbfleisches. Hund 14 Stunden nach der Fütterung durch Entbluten getödtet; Gewicht vor dem Tode 12 kg, Leber = 293,7 g = 2,47 % des Körpergewichts.

Die ganze Leber durch Fleischmaschine geschickt und von dem Brei drei Portionen von je 50 g abgewogen und auf Glykogen behandelt.

Resultat:

1. 6,204 % Zucker = 6,393 % Glykogen,
2. 6,244 % „ = 6,434 % „
3. 6,22 % „ = 6,409 % „

Grösste Differenz = 0,039 = 0,6 %; kleinste = 0,016 = 0,25 %.

Versuch IV

Hund von 15,2 kg, hungert 24 St
gemahlenen Pferdefleisches; getödtet d
nach der Fütterung. Gewicht vor den
Leber 500 g = 3,1 % des Körpergewic

Es wurden vier verschiedene Lappe
nur der peripherische Theil derselben
centrale, grössere Gefässe und Gallengä
mitbenutzt wird. Die Lappen werden
kleinert und je 50 g Brei abgewogen u

Resultat:

1. 9,506 % Zucker = 9,79
2. 9,441 % „ = 9,72
3. 9,411 % „ = 9,69
4. 9,429 % „ = 9,71

Grösste Differenz = 0,098 = 1,0
0,011 = 0,11 %.

Versuch V

Hund von 22,7 kg, hungert 24 S
1,5 kg Kalbfleischbrei. 6 Stunden nach d
wicht vor dem Tode 23,5 kg, Gewicht
des Körpergewichts.

Von der Leber werden drei Portio
Lappen genommen; als vierte Portion
der die grossen Gefässe und Gallengäng
von jeder Portion abgewogen und auf G

Resultat:

1. 0,186 % Zucker = 0,1
2. 0,191 % „ = 0,1
3. 0,189 % „ = 0,1
4. **0,135 %** „ = **0,1**

Die Werthe von 1—3 stimmen gut
0,005 = 2,6 %; kleinste = 0,002 =
dass die Leber sehr arm an Glykoge

dass das ebenfalls derjenige Theil war, der viel Bindegewebe enthielt. Leider war bei Versuch I nicht darauf geachtet worden, diese an Bindegewebe reichere Portion besonders zu markiren. Für die Richtigkeit der Annahme, dass die grosse, die Beobachtungsfehler weit übersteigende Differenz im Glykogengehalt in der eben angegebenen Weise zu erklären sei, spricht auch Versuch IV; bei demselben stimmen alle vier Werthe gut überein und liegen die Differenzen innerhalb des Beobachtungsfehlers. Bei diesem Versuch wurde aber der viel Bindegewebe enthaltende Theil der Leber nicht zur Glykogenbestimmung verwandt."

Zur leichteren Uebersicht leite ich aus K. Grube's Untersuchungen folgende Tabellen ab:

Versuch	Grösster %iger Unterschied im Glykogengehalt zwischen zwei Stücken derselben Hundeleber	Grösster Werth des Glykogenes in %
I	5,40	16,82
II (Controlle)	0,76	7,42
III "	0,60	6,43
IV	1,01	9,796
V	2,60	0,197

Bei Versuch V ist zwar ein Unterschied von 2,6%; da es sich aber um einen absoluten Unterschied handelt, der erst in der zweiten Decimalen auftritt, so ist nur der sehr geringe Procentgehalt der Leber an Glykogen die Ursache, dass scheinbar ein weniger günstiges Ergebniss vorliegt.

Nur in der ersten Versuchsreihe tritt eine grössere Abweichung auf, bei der leider unbekannt ist, ob ein in der Nachbarschaft der Porta hepatis liegender Theil der Leber betheiligt ist. Denn hier, wo die grossen Blutgefässe, Lymphgefässe, Gallengänge, Nerven mit der Capsula Glissonii sich ausbreiten, muss die relative Menge der Lebersubstanz zurücktreten.

Will man das nicht anerkennen, so ist durch Karl Grube der sichere Beweis geliefert, dass im Glykogengehalte verschiedener Theile derselben Leber grössere Unterschiede als 5% nicht vorkommen.

Im Widerspruch mit diesen Ergebnissen stehen die neuesten Angaben von H. Sérégé[1]). Er behauptet, dass linker und rechter Leberlappen des Hundes sich im Glykogengehalte unterscheiden.

1) H. Sérégé, Compt. rend. Soc. de Biol. t. 57 p. 600. Centralblatt f. Physiologie 1905 S. 88.

Zwei Stunden nach der Mahlzeit enthält die linke Leberhälfte mehr Glykogen als die rechte; in den nächsten 6 bis 8 Stunden findet sich umgekehrt mehr Glykogen im rechten als im linken Leberlappen. 12 Stunden nach der Nahrungsaufnahme dreht sich das Verhältniss abermals um, so dass nunmehr wieder der linke Leberlappen reicher an Glykogen wird.

Weil bei den Versuchen Grube's der Hund in den verschiedensten Verdauungsperioden getödtet worden ist, ohne dass ein Unterschied im Sinne Sérégé's beobachtet wurde, dürften unzweifelhaft die wechselnden Ergebnisse dieses Forschers auf Beobachtungsfehlern beruhen, welche der längst als unbrauchbar erwiesenen Methode von Fränkel anhaften, die Sérégé benutzt hat. Wer sich hierüber genauer unterrichten will, findet das Wesentliche in den unten citirten Arbeiten[1]).

Pankreas.

Nach F. W. Pavy[2]) kommt Glykogen im Pankreas vor. Dann hat August Cramer[3]) das Vorkommen von Glykogen beim menschlichen Neugeborenen für das Pankreas sicher gestellt.

Dem gegenüber muss aber hervorgehoben werden, dass sowohl G. Fichera[4]) als E. Gierke[5]) auf Grund der mikroskopischen Prüfung das Vorkommen des Glykogenes im normalen Pankreas läugnen.

Ich selbst habe das Pankreas des Ochsen und des Pferdes mehrmals auf Glykogen mit durchaus negativem Erfolg mit meinen Methoden untersucht. Es muss also zukünftigen Untersuchungen vorbehalten bleiben zu ermitteln, unter welchen Bedingungen das Pankreas ausnahmsweise glykogenhaltig wird.

Die kleinen Drüsen des Verdauungsapparates.

Barfurth hat in den Drüsen der Darm- und Magenschleimhaut der Kaninchen kein Glykogen nachweisen können.

---

1) Sigm. Fränkel, Pflüger's Arch. Bd. 52 S. 125. — Derselbe, Pflüger's Arch. Bd. 55 S. 378. — Jos. Weidenbaum, Pflüger's Arch. Bd. 54 S. 319. — Derselbe, Pflüger's Arch. Bd. 55, S. 380.

2) F. W. Pavy, Lancet vol. 2 p. 5 and 43. 1881.

3) August Cramer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 24 S. 89. 1887.

4) G. Fichera, Ziegler's Beiträge zur pathologischen Anatomie u. s. w. Bd. 36 S. 289. 1904.

5) E. Gierke, Das Glykogen. Habilitationsschrift. 1905. S. 18.

Barfurth bildet aber ein schönes Präparat[1]) der Magenschleimhaut des Frosches ab. Die Secretionszellen, besonders aber die Zellen der Ausführungsgänge und der Oberfläche des Magens sind durch Jod stark rothbraun gefärbt. E. Gierke[2]) bestätigt im Widerspruch hiermit die Angaben von Schiele[3]), betreffend das Fehlen des Glykogens im Cylinderepithel.

Dass der Verdauungsapparat der Kaninchen Glykogen enthält, ist durch August Cramer[4]) erwiesen worden. Dieser Forscher hat vier Kaninchen sechs Tage hungern lassen und dann durch Verbluten aus den Karotiden getödtet. Der Darm wurde von der Mitte des Oesophagus bis zum Anfange des Rectums sorgfältig freipräparirt, sodann in kaltem Wasser abgespült, gewogen und nach Brücke-Külz auf Glykogen verarbeitet. Ausnahmslos war Glykogen vorhanden, welches allerdings nur einige Hunderttheile Procent des Darmgewichts betrug. Auch aus Magen und Darm des menschlichen Neugeborenen wurden wägbare Mengen des Glykogens von A. Cramer dargestellt. Dieser Versuch ergibt natürlich nicht den Ort, wo im Verdauungsapparat das Glykogen abgelagert ist. Brücke[5]) wies Glykogen in der Muskulatur des Schweinemagens nach. In neuester Zeit hat Fichera[6]) das Glykogen in Magen und Darm ebenfalls nachgewiesen.

Die Lungen.

Abeles[7]) berichtet, dass er nach dreitägiger Brotfütterung in den Lungen von Hunden Glykogen gefunden habe. Paschutin fand in den Lungen von Hunden das Glykogen fast immer. Der Nachweis geschah durch Auskochen der Organe.

August Cramer[8]) hat ferner in den Lungen von menschlichen Neugeborenen sowie von Ochsen die Gegenwart des Glykogenes mit Hülfe der Brücke-Külz'schen Methode nachgewiesen und durch die Jodreaction sowie die Invertirung die Diagnose gesichert.

---

1) D. Barfurth, a. a. O. Taf. XV Fig. 4.

2) Gierke, a. a. O. S. 17.

3) Schiele, Das Glykogen in normalen und pathologischen Epithelien. Inaug.-Dissert. Bern 1880.

4) August Cramer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 24 S. 89.

5) E. Brücke, Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wissensch. Bd. 63 Abth. 2 S. 220. 1871.

6) Fichera, a. a. O. S. 289. 1904.

7) Abeles, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1876 S. 84.

8) A. Cramer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 24 S. 86.

Die in den Lungen gefundenen Glykogenmengen sind gering. Es erklärt sich desshalb, dass Barfurth[1]) in den Lungen der Kaninchen, der Winterfrösche und von Lacerta stirpium das Glykogen nicht nachweisen konnte. G. Fichera[2]) und Gierke[3]) bestätigen diese Angabe.

Ueber die Speicheldrüsen und andere Drüsen von Wirbellosen.

Während bei den Wirbelthieren das Glykogen nur in den Zellen weniger Drüsen vorkommt, hat Barfurth[4]) bei den Wirbellosen für die Gastropoden den Satz aufgestellt, dass das Glykogen grundsätzlich in keiner einzigen Drüse fehlt. Abgesehen davon, dass das Glykogen in den alle Organe dieser Thiere mehr oder weniger stark durchsetzenden Bindesubstanzzellen bei guter Ernährung niemals fehlt, fand Barfurth es auch im eigentlichen Drüsenparenchym. Ist die Fütterung nicht sehr reichlich, so findet man oft nur Spuren in den specifischen Drüsenelementen. So fand er nach längerer Brotfütterung Glykogen in der Fussdrüse und ihrem Ausführungsgang bei Limax variegatus.

Barfurth fand ferner Glykogen in den Manteldrüsen von Helix pomatia, die hauptsächlich Schleim, Pigment, kohlensauren und phosphorsauren Kalk enthalten und ausstossen. Hier war das Glykogen oft diffus dem Drüseninhalt beigemengt, und zwar nur in den tieferen Theilen der Drüse. Von Drüsen anderer Wirbellosen hat Barfurth mit cand. med. B. Kirch die grüne Drüse des Flusskrebses untersucht und darin ebenfalls geringe Mengen von Glykogen gefunden.

Sehr umfassende Untersuchungen hat Barfurth über die Beziehung des Glykogenes zur Secretion der Speicheldrüsen bei den Gastropoden angestellt.

Nach Brotfütterung zeigen die secernirenden Zellen bei den Gattungen Helix, Limax u. s. w. folgende Eigenthümlichkeiten. Viele Zellen beherbergen zahlreiche Glykogenklümpchen, zwischen denen nur wenige glänzende Kügelchen (Secretkugeln) auftreten, die durch Jod gelb gefärbt werden. Die „Zellen sind also sehr reich an Glykogen; sehr arm an Secret“. — Andere Zellen sind ganz vollgestopft mit den glänzenden Secretkügelchen, enthalten aber kein

1) Barfurth, a. a. O. S. 285.
2) Fichera, a. a. O. S. 289.
3) Gierke, a. a. O. S. 18.
4) Barfurth, a. a. O. S. 286.

Glykogen; nur die bindegewebige Hülle kann bei diesen wie auch den sämmtlichen übrigen Zellen mit einer dünneren oder dickeren Glykogenschicht versehen sein. „Diese Zellen sind also sehr reich an Secret, sehr arm an Glykogen." Zwischen beiden Arten von Zellen gibt es nun sehr zahlreiche Uebergänge. Die Secretkugeln sollen nur in bestimmten Stadien der Verdauung vorkommen. Zum Verständniss der verschiedenen Zustände der Secretionszellen ist es zweckmässig, den Einfluss der Verdauungsphasen zu untersuchen[1]).

Der Zustand nach fünf Monate im Winterschlaf dauerndem Hungern war bei Helix pomatia folgender: Die in Alkohol gehärteten Speicheldrüsen wurden mit Hämatoxylin gefärbt. Die Zellen sind klein, haben einen verhältnissmässig grossen, ovalen oder kugeligen Kern und ein feinkörniges, nur selten ein netzförmiges Gefüge zeigendes Protoplasma. Der Kern allein ist durch Hämatoxylin violett-blau gefärbt, der Zellleib ist farblos.

Von Glykogen ist keine Spur vorhanden. Mucigen, die Vorstufe des Mucins, wird durch Hämatoxylin nicht gefärbt, wohl aber Mucin.

Füttert man nun die Schnecken, die aus dem Winterschlafe erweckt werden, oder Arion und Limax, die längere Zeit gehungert haben, mit feuchtem Brot, so treten mit fortschreitender Verdauung Veränderungen in den secernirenden Zellen hervor, die wir genauer verfolgen wollen.

Zunächst werden die Speichelzellen grösser, entwickeln in ihrem Leibe ein grossmaschiges Protoplasmanetz, in dessen Lücken eine helle, leicht glänzende Substanz eingelagert ist. Der Kern hat ein zackiges Aussehen, da er Fortsätze ausschickt, die mit dem Protoplasmanetz communiciren. Hämatoxylin färbt auch jetzt noch nur den **Kern**; alles Andere bleibt farblos. Jod färbt Alles gelb, Glykogen ist noch nicht nachweisbar.

Daran schliesst sich das folgende Stadium: innerhalb der Maschen des Protoplasmanetzes treten eigenthümlich glänzende Kugeln auf, deren Menge stetig zunimmt. Auch sie werden von Hämatoxylin nicht gefärbt, durch Jod aber gelb. Zugleich mit dem ersten Auftreten der Speichelkugeln erscheinen die ersten Spuren des Glykogenes, nachdem es kurz vorher schon in den Zellen der Bindesubstanz aufgetreten war. Nach Alkoholeinwirkung bildet es Klümpchen und Streifen zwischen dem Protoplasmanetz. Es nimmt an Menge zu mit den Speichelkugeln, dann aber wieder ab, indem die Menge dieser Kugeln fortwährend sich vermehrt. Ist dann

---

1) Barfurth, a. a. O. S. 366 ff.

schliesslich die Zelle ganz mit Speichelkugeln erfüllt, lässt sich kein Glykogen mehr nachweisen. Dieser Zustand tritt zehn bis zwölf Stunden nach Beginn der Fütterung auf.

Hierauf beginnt ein Zerfall der Speichelkugeln in **kleinere Körnchen**, die sich durch **Hämatoxylin blau färben.** Da nun diese körnige Masse ebenso in den Ausführungsgängen nachgewiesen wird, so ist dasselbe wohl das eigentliche Secret. Dasselbe färbt sich, solange es frisch ist, auch in den Ausführungsgängen blau durch Hämatoxylin.

An diese Erscheinungen der Secretion schliessen sich die Vorgänge der Regeneration an. Man findet nach vollendeter Secretion eine feinkörnige Substanz im Innern der Speichelzellen, die sich nur wenig durch Hämatoxylin färbt. Jod aber erzeugt braunrothe Körner, neben gelben Theilen. Die Masse besteht also wohl theils aus Glykogen, theils aus Eiweisssubstanzen. Denn Glykogen wird durch Hämatoxylin, Alauncarmin u. s. w. nicht gefärbt, durch eine Jodlösung aber braunroth.

Es ist bemerkenswerth, dass das Glykogen in den Speicheldrüsen der Säugethiere nach den übereinstimmenden Angaben von G. Fichera und E. Gierke fehlt.

Die Nieren.

Bei Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen liess sich in dem eigentlichen Parenchym der Niere kein Glykogen nachweisen, während es in dem Epithel des Nierenbeckens, sowie auch in den Anfängen der Sammelröhren vorhanden war. Auch in Menschennieren finden sich zuweilen Spuren von Glykogen. Auch bei Fröschen kommt es in „gewissen Abschnitten der Nierenparenchyms“ vor. Diese Angaben Ehrlich's[1]) sind von Barfurth[2]) für das erwachsene Kaninchen bestätigt worden, ebenso von Paschutin[3]). A. Cramer[4]) hat mit Hülfe der Methode von Brücke-Külz kleine Mengen von Glykogen beim menschlichen Neugeborenen nachgewiesen. Die Lösung opalisirte, gab die Jodreaction und lieferte durch Inversion einen die Fehling'sche Lösung reducirenden Zucker.

Ueber die Verhältnisse bei den Embryonen berichtete schon Claude Bernard: „Le tissu glandulaire — ne renferme pas de „matière glycogène. Sauf l'épithélium des conduits glandulaires je

---

1) Ehrlich, a. a. O. S. 35, 36, 39.

2) Barfurth, a. a. O. S. 279.

3) Paschutin, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1884 S. 692.

4) A. Cramer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 24 S. 87. 1887.

„n'ai trouvé de matière glycogène dans le tissu même des reins à „aucune époque du développement fœtal.“ Von den voies génito-urinaires sagt er: „Elles offrent également chez l'embryon des cellules „glycogéniques pendant leur évolution, j'en ai constaté sur la „muqueuse de l'urétère et même dans les canalicules des reins.“ Rouget[1]) sagt: „Déjà aussi chez le même embryon toutes les cellules „épithéliales de l'appareil génito-urinaire . . . sont remplies de plasma „amylacé.“ Barfurth fand bei Schaf- und Meerschweinchen-embryonen das Glykogen im Epithel des Ureters, des Nierenbeckens und der Sammelröhren; die eigentlichen Harncanälchen waren frei von Glykogen, ebenso die Glomeruli und Gefässe. Bei einem sehr jungen Kaninchenembryo, in dem die Differenzirung des Wolff'schen Körpers noch nicht vollendet war, fand sich Glykogen im Epithel aller Sammelröhren, des Nierenbeckens, sowie des Müller'schen Ganges. — Fichera[2]) vermisste das Glykogen in der Niere des Hundes, während es in Nierenbecken und Blase nachgewiesen werden konnte. Gierke[3]) läugnet auch den Glykogengehalt der normalen Niere, konnte denselben aber im Epithel des Nierenbeckens und Ureters nachweisen.

Was die Wirbellosen betrifft, so liegt eine gründliche Untersuchung Barfurth's[4]) über die Niere der Gastropoden vor. Der secernirende Theil der Niere — es handelt sich vorzugsweise um die Heliciden — besteht aus einem dreieckigen Sack, dessen Wände mit vorspringenden Falten dicht besetzt sind. So entstehen durch diese vielen Falten oder Blätter eine Menge Fächer, welche mit engen Oeffnungen in den Ausführungsgang münden. Die gesammte Oberfläche der beschriebenen Falten trägt nun das Epithel, welches das eigenthümliche Product der Drüse, harnsaures Ammoniak, Harnsäure und Körper der Harnsäuregruppe (incl. Xanthin), excernirt.

Nach fünftägiger Fütterung mit Brot waren die in einfacher Schicht die Oberfläche der Falten überziehenden, sehr hohen Epithelzellen, also die absondernden Zellen reich an Glykogen; doch enthielten die darunter liegenden Zellen der Bindesubstanz noch mehr. Die in die Bindesubstanz eingestreuten Muskeln enthielten wenig Glykogen; das die äussere Oberfläche der Niere überziehende Grenzepithel war frei von Glykogen. — Bei Untersuchung von Thieren, die im Sommer im Freien gefangen waren, zeigen sich im Wesentlichen dieselben Verhältnisse. „Man findet in solchen Nieren das

1) Rouget, Journal de la Physiologie 1859 t. 2 p. 320.
2) G. Fichera, a. a. O. S. 289. 1904.
3) E. Gierke, a. a. O. S. 18. 1905.
4) Barfurth, a. a. O. S. 280.

„Glykogen in denselben Gewebselementen, aber überall weniger; „namentlich sind viele Epithelzellen ganz frei von Glykogen. Bei „anderen Gattungen ist die Niere weniger reich an Glykogen als bei „Helix.“ „In der Niere von Limax fand Barfurth nach 16stündiger „Brotfütterung kein Glykogen im Epithel, wohl aber in „den Bindesubstanzzellen; bei einem anderen Exemplar nach „dreitägiger Fütterung viel mehr Glykogen in den Binde-„substanzzellen, aber auch hier die Epithelzellen frei „davon.“ Die Gattung Arion verhält sich im Wesentlichen wie Limax, nur nach sehr reichlicher Fütterung tritt das Glykogen auch in den secernirenden Zellen der Niere auf[1]). Von Cyclostoma elegans berichtet Barfurth, dass die zwischen Darmwindungen gelegene Niere das Glykogen in grosser Menge nicht bloss in den Bindesubstanzzellen, sondern auch in den secernirenden Zellen beherbergt.

Beim Hungern schwindet aus der Niere das Glykogen ebenso wie aus den anderen Organen. Helix pomatia und Cyclostoma elegans wurden im Februar während des Winterschlafes, also nach mehrere Monate langem Fasten, untersucht. Die Niere, sogar die Bindesubstanzzellen, waren frei von Glykogen[2]).

Die Geschlechtsdrüsen mit zugehörigen Theilen.

Claude Bernard[3]) gibt an, dass das Glykogen in der Cicatricula des Hühnereies schon vor der Befruchtung vorhanden sei. Eduard Külz[4]) hat die Cicatricula von 5000 frischen Hühnereiern auf Glykogen untersucht. Es ist ihm aber nicht gelungen, auch nur eine Spur nachzuweisen. Er liess dann 200 Hühnereier bis zur Leberanlage (ca. 60 Stunden) bebrüten. 116 Eier waren angegangen. Die Embryonen wurden frisch in siedendes Wasser geworfen, mehrmals zerkleinert und ausgiebig gekocht. Mit Hülfe der Brücke'schen Methode konnte E. Külz schliesslich noch nicht 1 cg eines weissen Pulvers abscheiden, das folgende Eigenschaften zeigt: Es löste sich in kaltem Wasser mit Opalescenz, wurde daraus durch Alkohol gefällt. Unter Zusatz eines Jodsplitters röthete sich die wässerige Lösung; die rothe Farbe verschwand bei dem Erhitzen, um nach dem Erkalten wiederzukehren. Die eine Hälfte der wässerigen Lösung wurde mit ClH gekocht, die andere mit frischem, reinem Parotidenspeichel versetzt. Beide Proben reducirten, nach Trommer behandelt, deutlich. E. Külz hält desshalb mit Recht das Vorkommen

1) Barfurth, a. a. O. S. 280ff.
2) Barfurth, a. a. O. S. 282.
3) Claude Bernard, Compt. rend. t. 75 S. 55.
4) Eduard Külz, Pflüger's Archiv Bd. 24 S. 64. 1880.

des Glykogens in der ersten Anlage des Hühnchens für bewiesen. — Balbiani[1]) beobachtete das Glykogen bei den Embryonen der Arachniden, Cl. Bernard[2]) bei den Eiern von Insecten und Mollusken, Krukenberg[3]) bei den sogenannten Ameiseneiern. W. Kühne[4]) fand das Glykogen in den Hoden des Hundes, Luchsinger[5]) in den Hoden von Hunden und Fröschen sowie in dem Ovarium der Frösche. G. Fichera[6]) bestätigt das Glykogen im Hoden und Eierstock des Hundes. E. Gierke[7]) vermisste das Glykogen im Hoden der Menschen, Meerschweinchen, Kaninchen, sowie im Eierstock der Menschen und Kaninchen.

Barfurth[8]) fand nach Brotfütterung Glykogen bei Limax variegatus in der Geschlechtsdrüse, ebenso nach fünftägiger Brotfütterung bei Helix pomatia in der Zwitterdrüse, und zwar sehr viel in den Bindesubstanzzellen, Spuren in den Follikeln, ferner in den Geweben des Vas deferens, des Eileiters, der Eiweissdrüse, des Pfeilsackes. Ebenso verhielten sich Limax cinereo-niger und Arion empiricorum.

Claude Bernard[9]) entdeckte das Glykogen in der Placenta und im Amnion der Säugethiere, sowie in der Vesicula umbilicalis des Vogelembryo. Langhaus und Godet[10]) bestreiten das Vorkommen des Glykogenes in den Zellen der Decidua der Kaninchenplacenta. Barfurth[11]) wies das Glykogen nach in der Placenta des Meerschweinchens und des Kaninchens. In der Placenta des Kaninchens fanden sich mit Glykogen gefüllte Riesenzellen.

August Cramer führte mit Hülfe der Brücke-Külz'schen Methode quantitative Analysen aus zur Bestimmung des Glykogenes in der menschlichen Placenta, dem Nabelstrang und dem Uterus und Hoden menschlicher Neugeborenen. Die Ergebnisse ersieht man aus umstehender Tabelle.

---

1) Balbiani, Annales d. sc. nat. Zool. sér. 5 t. 18 p. 29. 1873.
2) Cl. Bernard, Leçons sur les phénomènes de la vie. t. 2 p. 95. 1879.
3) Krukenberg, Vergleichend physiologische Studien Abth. 5 S. 38.
4) Kühne, Lehrbuch der physiologischen Chemie S. 376—558. 1868.
5) Luchsinger, Experim. und krit. Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Glykogenes. Dissertation S. 14. Zürich 1875, und Pflüger's Archiv Bd. 8 S. 302.
6) G. Fichera, a. a. O. S. 289.
7) E. Gierke, a. a. O. S. 19.
8) D. Barfurth, a. a. O. S. 287.
9) Cl. Bernard, Journal de la Physiologie 1859 t. 2 p. 31.
10) Godet, Recherches sur la structure du placenta du lapin. Diss. inaug. Bern 1877.
11) Barfurth, a. a. O. S. 312.

Nummer des Versuches	Name des untersuchten Organes	Gewicht des Organes in g	Gewicht des dargestellten Glykogenes in g	Glykogengehalt der Organe in %
I	Placenta *a*	491,5	0,4363	0,090
II	Placenta *b*	472,0	0,3248	0,070
III	Placenta *c*	292,0	0,2921	0,100
IV	Nabelstrang *a*	44,0	0,1410	0,320
V	Nabelstrang *b*	31,0	0,0849	0,270
VI	Nabelstrang *c*	18,0	0,1063	0,590
VII	Hoden	1,5	0,000	0,000
VIII	Uterus	4,5	0,002	0,040

„Das dargestellte Glykogen opalisirte in wässriger Lösung sehr „schön, gab deutlich die Jodreaction und reducirte, mit menschlichen „Parotidenspeichel saccharificirt, deutlich Kupferoxyd“ [1]).

In der Mamma wird das Vorkommen des Glykogenes geläugnet, sowohl bei jungfräulichen Drüsen, sowie während der Schwangerschaft und dem Wochenbett. E. Gierke[2]) beachtete aber in der Mamma eines trächtigen Kaninchens, dass die spärlich zwischen den Drüsenläppchen gelegenen Fettzellen einen Glykogengehalt darboten.

Die Muskeln.

Bald nach Bernard's Entdeckung des Glykogenes in der Leber hat Sanson[3]) dasselbe in den Muskeln nachgewiesen. Diese Beobachtung ist seitdem von Allen bestätigt worden, mit der Erweiterung, dass die Menge des Glykogenes, abgesehen von dem Ernährungszustande des Thieres, in nächster Beziehung zu der mechanischen Arbeit steht. Aber auch in der Muskulatur der Wirbellosen fehlt das Glykogen nicht, wenn sie sich in gutem Ernährungszustande befinden. Nachdem schon Claude Bernard bewiesen hatte, dass der Körper des Regenwurmes Glykogen enthält, leistete Barfurth den strengen Beweis, dass die Muskulatur thatsächlich Glykogen beherbergt. Die Körper zweier grosser Regenwürmer, die in absolutem Alkohol gehärtet waren, und in deren Muskulatur mikrochemisch Glykogen nachgewiesen worden war, wurden mit der Scheere der Länge nach aufgeschnitten und aus der Körperhülle der Darm und alle inneren Theile sorgfältig herauspräparirt. Die muskulöse Körperhülle wurde dann mit destillirtem Wasser längere Zeit

1) August Cramer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 24 S. 91. 1887.
2) E. Gierke, a. a. O. S. 19. 1905.
3) Sanson, Compt. rend. t. 44 p. 1159 et 1323. 1857.

ausgekocht, das eingedampfte Decoct nach Abkühlung mit den Brücke'schen Reagentien ausgefällt, filtrirt und das Filtrat mit Alkohol versetzt, bis ein weisser, flockiger Niederschlag entstand. Die Fällung wurde abfiltrirt, gewaschen und lieferte ein weisses Pulver. — Dasselbe gab die braune Reaction mit Jod, lieferte, mit Speichel digerirt, einen die Trommer'sche Reaktion gebenden Körper. Ebenso wurde Zucker erhalten, nachdem das Pulver mit verdünnter Schwefelsäure gekocht worden war. Die Muskulatur des Regenwurmes enthält also echtes Glykogen. Bestätigung fand der Befund noch für die muskulöse Körperhülle der Nematoden und für die grösseren Gefässe von Arion empiricorum. Sehr eingehend hat Barfurth noch die Muskulatur der Gastropoden untersucht und das allgemeine Vorkommen des Glykogenes bestätigt. Besonders waren es die Zellen der Bindesubstanz der Muskulatur, welche reich an Glykogen erschienen. Dasselbe findet sich aber auch in der Muskelfaser selbst.

Was nun die Vertheilung des Glykogenes in der Muskelfaser betrifft, so fand Ehrlich die Muskelfibrille frei von Glykogen, welches vielmehr die interfibrilläre Kittsubstanz durchsetzt. Barfurth[1]) zeigt aber in überzeugender Weise an Muskelquerschnitten, dass bei gut ernährten Thieren das Glykogen reichlich auch im Innern der Muskelfibrille enthalten ist. Auch im Sarkolemma fand sich zuweilen Glykogen. — Wie das Glykogen in der quergestreiften Muskulatur allgemein vorkommt, fehlt es auch der glatten nicht[2]).

Während des fötalen Lebens beginnt nach Claude Bernard[3]) die Glykogenbildung in den Muskeln, sobald sie ihre histologische Structur differenzirt haben. Nach der Geburt soll dann in Folge der Athmung und Bewegung das Glykogen wieder schwinden.

Das Nervensystem.

F. W. Pavy[4]) scheint der Erste gewesen zu sein, der in dem gesunden Gehirn Glykogen nachweisen konnte. Paschutin[5]) gibt an, dass er Glykogen wohl in kranken Gehirnen, nicht aber in normalen habe nachweisen können. Abeles[6]) berichtet über bedeutende Mengen Glykogen im Gehirne der Diabetiker. — August

1) Barfurth, a. a. O. S. 292.
2) Barfurth, a. a. O. S. 293.
3) Cl. Bernard, Journal de la Physiol. t. 2 1859 p. 333.
4) F. W. Pavy, The Lancet vol. 2 p. 5 and 43. 1881.
5) V. Paschutin, Centralbl. f. d. med. Wissensch. Bd. 22 S. 694. 1884.
6) Abeles, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1885 S. 451.

Cramer[1]) hat das frische Gehirn mit Aether und Alkohol ausgezogen und dann im Dampftopf 5—6 Stunden unter einem Druck von drei Atmosphären mit Wasser ausgezogen. Dieser Auszug lieferte, nach Brücke-Külz verarbeitet, unzweifelhaft Glykogen. Denn dasselbe löste sich in Wasser mit Opalescenz, wurde mit Jodlösung burgunderroth, beim Erhitzen farblos, beim Abkühlen wieder burgunderroth. Mit menschlichem Parotidenspeichel saccharificirt reducirte die Substanz Kupferoxyd. Der Gehalt des Gehirns war 0,008—0,018 %.

Barfurth, der auch bei den Wirbellosen dieser Frage seine Aufmerksamkeit zuwandte, gibt an, dass bei den Schnecken die meisten Ganglienzellen ganz glykogenfrei seien, dass aber ausnahmsweise einige Ganglienzellen Spuren von Glykogen aufweisen. Ebenso sind die Nervenfasern frei von Glykogen, welches aber in dem Neurilemm in oft reichlicher Menge gefunden wird.

Auch im Embryonalzustand ist bisher kein Glykogen in der sich bildenden Nervensubstanz aufgefunden worden, was bereits Claude Bernard[2]) untersucht und Barfurth[3]) bestätigt hat.

In neuester Zeit haben G. Fichera[4]), sowohl als E. Gierke[5]) das Nervensystem auf Glykogen untersucht und nur negative Ergebnisse gemeldet.

Die Epithelien.

Für die Zeit nach der Geburt berichtet Rouget[6]) das Vorkommen des Glykogenes „dans les cellules épithéliales de l'endroit „saburral de la langue, où je l'ai constatée chez de jeunes enfants „et surtout dans les cellules épithéliales de la surface de la mu- „queuse vaginale chez la femme adulte". Im Cylinderepithel des Tractus intestinalis an Wirbelthierembryonen haben schon Claude Bernard[7]) und Rouget[8]) reichliche Mengen von Glykogen nachgewiesen. Barfurth[9]) bestätigt dies für Embryonen des Kaninchens und Meerschweinchens, indem er hervorhebt, dass das Darmepithel dieser Thiere, wenn sie erwachsen sind, in keinem Stadium

---

1) A. Cramer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 24 S. 92.

2) Claude Bernard, De la matière glycogène. Journal de la Physiologie t. 2 p. 332. 1859.

3) Barfurth, a. a. O. S. 299.

4) G. Fichera, a. a. O. S. 289.

5) E. Gierke, a. a. O. S. 18.

6) Rouget, Journal de la Physiologie t. 3 p. 308.

7) Cl. Bernard, De la matière glycogène. Journal de la Physiologie t. 2 p. 330. 1859.

8) Rouget, Journal de la Physiologie t. 3 p. 320.

9) Barfurth, a. a. O. S. 310.

der Verdauung nachweisbare Mengen von Glykogen beherbergt. — Dass das Cylinderepithel der Drüsenausführungsgänge beim erwachsenen Thiere, sowie das der Harncanälchen bei Säugethieren Glykogen enthält, wurde bereits erwähnt. — Bei den Wirbellosen hat Barfurth[1]) im Cylinderepithel des Darmes und der Drüsenausführungsgänge bei Gastropoden Glykogen nachgewiesen. Wenn Schiele[2]) behauptet, dass das sogenannte Uebergangsepithel oder das Cylinderepithel von vornherein die Anwesenheit des Glykogenes ausschliesst, so ist dies wohl nicht allgemein richtig. Sehr merkwürdige Beziehungen des Glykogenes zu den Horngebilden der Haut sind zuerst von Rouget[3]) entdeckt worden, indem er hervorhebt: „La zoamyline (Glycogène) ne se montre à aucune époque à „l'état d'infiltration dans le derme lui-même. Mais les follicules „pileux logés dans l'épaisseur de cette membrane renferment de „jeunes poils dont les cellüles comme celles des autres productions „cornées de la peau sont rempliès de plasma amylacé." In ähnlicher Weise haben sich Claude Bernard[4]) und Mac Donnel[5]) ausgesprochen. Welche Theile der gesammten Haaranlage die Träger des Glykogenes sind, ist sehr eingehend von Barfurth[6]) untersucht worden. Nach ihm sind es die Zellen der äusseren Wurzelscheide, welche strotzend mit Glykogen erfüllt sind. Mit Jod behandelte Querschnitte, senkrecht gegen die Achse des Haares geführt, zeigen den Schaft des gelblich durch Jod gefärbten Haares umgeben von einem mächtigen, tiefbraunen Ring. Schnitte, die parallel mit der Längsachse des Haares geführt sind, zeigen die Haare umgeben von einer cylindrischen, braunen Hülle, die aber nicht bis zum untersten Ende der Haarwurzel reicht, sondern . . . nur bis dahin, wo sich der Haarbalg zu einer Ampulle erweitert. Hier ist auch genau die Grenze der äusseren Wurzelscheide.

Diejenigen Zellen, welche unmittelbar die Haarpapille umlagern, aus denen das eigentliche Haar hervorgeht, sind nicht die Träger des Glykogenes, obwohl sie ja allerdings der Entwicklungsgeschichte gemäss zu derselben Zellenschicht der Haut gehören wie die äussere Wurzelscheide: nämlich zum Rete Malpighii. — Barfurth[7]) hebt

1) Barfurth, a. a. O. S. 311.

2) Schiele, Inaug.-Diss. Bern 1880. Citirt nach Gierke, a. a. O. S. 17.

3) Rouget, Journal de la Physiologie t. 2 p. 320.

4) Claude Bernard, De la matière glycogène. Journal de la Physiologie t. 1 p. 327. 1859.

5) Mac Donnel, Journal de la Physiologie t. 6 p. 556, 566.

6) Barfurth, a. a. O. S. 308 ff.

7) Barfurth, a. a. O. S. 307, 308.

hervor, dass der Glykogengehalt der äusseren Wurzelscheide nur bei kräftig wachsenden Haaren gefunden werde; dieselbe enthält „das Glykogen nur, wenn das von ihr umgebene Haar wächst“. „Das ist der Fall bei allen Haaren des Embryo und bei gewissen „aus der gewöhnlichen Schaar hervorragenden wachsenden starken „Haaren des erwachsenen Geschöpfes.“ Doch macht die Deutung der Beziehung zwischen Glykogenreichthum und Wachsthum einige Schwierigkeit, weil ich mich wiederholt überzeugt habe, dass weder die Haare noch Federn Glykogen enthalten.

Barfurth[1]) fand in der Hufwurzel von Schaf- und Rehembryonen Verhältnisse des Glykogenes, die denen der Haaranlage entsprechen, und berichtet für die Linse von Forellenembryonen späterer Stadien über das Vorhandensein des Glykogenes, wo man es also nicht mit der Entstehung von Hornsubstanz zu thun hat.

Die Bindesubstanz.

Rouget[2]) und nach ihm Ranvier[3]) entdeckten durch mikrochemische Reactionen das Vorkommen des Glykogenes in den Knorpeln. Mac Donnel[4]) und Neumann[5]) bestätigten die Entdeckung. Jaffe[6]) stellte das Glykogen in Substanz aus der Chorda dorsalis von Petromyzon dar. Die Darstellung des Glykogenes aus den Knorpeln, deren Zellen die Jodreaction zeigten, gelang nicht.

Paschutin[7]) ist aber die Darstellung des Glykogenes aus den Knorpeln erwachsener Thiere (Hunde), ja, sogar aus den Knochen gelungen. Er untersuchte die grossen Knochen der Extremitäten und die Rippenknorpel, nachdem sie sorgfältig von anhaftendem Muskelgewebe, vom Periost und Perichondrium befreit waren. Die Knochen wurden fein zerhackt und in Sodalösung gekocht. Dabei wurden von den Knochen nur die Diaphysen benutzt, die an Knorpelgewebe reichen Epiphysen dagegen entfernt. Es fand sich in den Knochen wie in den Knorpeln gesunder Hunde immer Glykogen, und zwar in den Knochen sehr wenig, dagegen in den Knorpeln, welche ihrem Glykogengehalt nach gleich nach Lebern und Muskeln kommen, viel; ja, sie stehen nach Paschutin den letzteren vielleicht

---

1) Barfurth, a. a. O. S. 310.
2) Rouget, Journal de la Physiologie t. 2 p. 321. 1859.
3) Ranvier, Journal de la Physiologie 1863 p. 574. — Ranvier, Technisches Lehrbuch der Histologie. Deutsche Uebersetzung S. 258. 263.
4) Mac Donnel, The American Journal of the medical sciences. 1863.
5) Neumann, Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 14 S. 54.
6) Jaffe. Siehe Barfurth, a. a. O. S. 300.
7) Paschutin, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1884 S. 692.

gleich. Paschutin benutzte die allerdings unsichere colorimetrische Methode zur annähernden quantitativen Analyse und zur Isolation des Glykogenes das Brücke'sche Reagens. —

Barfurth[1]) hat unsere Kenntnisse vervollständigt, indem er das Glykogen mikrochemisch in allen Gelenkknorpeln, Ohrknorpeln, Rippenknorpeln, Trachealknorpeln, in den knorpligen Enden der Knochen (Scapula, Processus xiphoides u. s. w.) und den Knorpeln des Kehlkopfes bei Kaninchen feststellte.

Ich[2]) habe mit Hülfe meiner oben beschriebenen Methode das Glykogen in den Rippenknorpeln des Pferdes bestimmt. 100 Theile, auf das Sorgfältigste von anhängenden Muskeln und Perichondrium befreit, lieferten 0,0237 g Zucker aus Glykogen.

Dr. M. Händel[3]) führte an dem Skelett des Hundes und des Rindes auf Pflüger's Veranlassung in des Letzteren Laboratorium quantitative Bestimmungen des Glykogenes aus.

Für den Hund ergab sich:

Knochen	0,008 %	Glykogen
Sehne	0,030 %	"
Knorpel	0,100 %	"

Für das Rind:

Epiphysen	0,0169 %	Glykogen
Diaphysen	0,0071 %	"
Mark	0,0306 %	"
Sehnen	0,0059 %	"
Nackenband . . .	0,0072 %	"
Knorpel	0,2168 %	"

Es ist bemerkenswerth, dass Gierke[4]) und Katsurada das Glykogen im Knochenmark läugnen, als weiterer Beweis, dass die chemische Analyse der mikroskopischen Untersuchung hier überlegen ist.

Im embryonalen Knorpel und Knochengewebe fehlt das Glykogen auch nicht und wurde hier bereits von Rouget[5]) und später von Mac Donnel[6]) aufgefunden. Barfurth fand Glykogen bei einem Schafembryo im Gelenkknorpel der Tibia und Fibula; bei einem Rehembryo im Köpfchen der Tibia, an der Knorpel- und Knochengrenze des oberen Randes der Scapula und im Unterkiefer; frei von

---

1) D. Barfurth, a. a. O. S. 300.

2) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 92 S. 102. 1902.

3) Dr. M. Händel, Pflüger's Archiv Bd. 92 S. 104. 1902.

4) E. Gierke, a. a. O. S. 21.

5) Rouget, Journal de la Physiologie t. 2 p. 308. 1859.

6) Mac Donnel, Journal de la Physiologie t. 6 p. 554. 1863.

Glykogen war hier die eigentliche, später knöcherne Masse der Tibia und der Kopf des Femur. Bei einem anderen Rehembryo wurde die Anwesenheit des Glykogenes in den Ohren, Augenlidern, Gaumenrändern und dem Schwanze durch die mikrochemische Untersuchung festgestellt. — Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte Marchand[1]); er fand, „dass die Vergrösserung der Knorpelhöhlen in der Nähe des „Knochens auf Vermehrung des Glykogenes beruht oder wenigstens „mit derselben Hand in Hand geht".

August Cramer[2]) hat die Knorpeln von Rindsembryonen im Dampftopfe bei einem Druck von drei Atmosphären in vier Stunden zur Auflösung gebracht. Nach Zusatz von Ammoniak bis zur Klärung wurde das Glykogen mit zwei Volumina Alkohol gefällt und das Verfahren wiederholt.

Erhalten wurden 0,72 und 0,86% Glykogen.

Die Bindesubstanz der Wirbellosen bedarf noch einer Betrachtung, um so mehr, als sie nicht ohne Weiteres mit der der Wirbelthiere identificirt werden darf. Denn die Bindesubstanz der Wirbellosen soll beim Kochen keinen Leim geben. Eine eingehende Untersuchung verdanken wir Barfurth[3]). „Die verschiedenen „Formen der Bindesubstanz: die Fibrillen, die Bindesubstanz- und „die Plasmazellen (Brock), sind sämmtlich in ganz hervorragender „Weise Träger und Stapelplätze des Glykogenes. Mag die Binde-„substanz auftreten als interstitielles Gewebe in den Drüsen, als „Neurilemm, als Adventitia der Gefässe, als Serosa der Drüsen, als „Füllung in der Submucosa des Darmes, zwischen den Muskelballen „des Fusses der Gastropoden u. s. w., überall ist sie für die Auf-„häufung des Glykogenes bevorzugt. Dies ist um so bemerkens-„werther, als das Bindegewebe der Vertebraten nur in geringem „Maasse Glykogen beherbergt."

Das Blut- und Lymphgefässsystem.

Das Blut- und Lymphgefässsystem mit den zugehörigen Drüsen stellt einen modificirten Theil der Bindesubstanzen dar und ist im Allgemeinen bei den Wirbelthieren arm an Glykogen.

So wird vielfach für die Wand der Blutgefässe, für die Milz und die Lymphdrüsen ein Gehalt an Glykogen geläugnet. So ver-

1) Marchand, Ueber eine Geschwulst an quergestreiften Muskelfasern u. s. w. Virchow's Archiv Bd. 100 S. 42. 1885.

2) A. Cramer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 24 S. 95. 1887.

3) Barfurth, a. a. O. S. 306.

4) Ehrlich, a. a. O. S. 39. — Barfurth, a. a. O. S. 303.

misste G. Fichera[1]) in der Milz und den Lymphdrüsen des Hundes das Glykogen; Brücke stellte aber dasselbe aus der Milz dar; ebenso Paschutin[2]). — Im Blut entdeckte Sanson[3]) das Glykogen, welches er für einen normalen Bestandtheil desselben bei den Herbivoren erklärte. Sanson wurde bestätigt durch Salomon[4]), Frerichs[5]) und Ehrlich[6]).

Ehrlich beobachtete, dass die weissen Blutkörperchen in vereinzelten Fällen einen leicht bräunlichen Farbenton durch Jodlösung annehmen, der auf Glykogen hinweist. Hoppe-Seyler wies nach, dass Linsen vom Rinde, die kein Glykogen enthalten, einen Gehalt an Glykogen allmählich aufnehmen, wenn man sie einem Hunde in die Bauchhöhle bringt. Da eine starke Einwanderung von weissen Blutzellen stattgefunden hat, und da Hoppe-Seyler[7]), Ehrlich[8]) und Barfurth[9]) in den weissen ausgewanderten Blut-, d. h. also Eiterkörperchen die Gegenwart des Glykogenes sicher nachweisen konnten, so erklärt sich der Versuch von Hoppe-Seyler leicht und beweist, dass die weissen Blutkörpercken Träger von Glykogen sind oder doch sein können. A. Cramer[10]) hat aus 2200 ccm Eiter aus der Pleurahöhle eines Mannes darstellen können 0,577 g Glykogen, das durch alle Reactionen mit Sicherheit identificirt wurde. In vollkommen überzeugender Weise ist auch von Huppert[11]) das Vorkommen des Glykogenes in Blut und Eiter bewiesen worden.

Huppert's Verfahren des Nachweises beruht auf der Entfernung der Eiweisskörper durch ein Kupfersalz. „Das gewonnene „Glykogen stellte ein weisses, mehlartiges Pulver dar; es bildet mit „Wasser eine opalisirende Lösung, wird durch Alkohol aus dieser „gefällt, dreht stark rechts, färbt sich mit Jod braun und reducirt „nach dem Erhitzen mit Mineralsäuren alkalische Kupferoxydlösung „leicht." Der Gehalt ist gering. Auf 1 Liter Rindsblut kamen nur 5 bis 6 mg Glykogen. — Auch im Eiter konnte stets Glykogen nachgewiesen werden, aber in viel grösseren Mengen als im Blute. —

1) G. Fichera, a. a. O. S. 289. 1904.
2) Paschutin, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1884 S. 692.
3) Sanson, Journal de la Physiologie 1859 S. 104.
4) Salomon, Deutsche med. Wochenschr. 1877 Nr. 8 und 35.
5) Frerichs, Ueber den Diabetes S. 6 und 7. Berlin 1884.
6) Ehrlich, a. a. O. S. 40.
7) Hoppe-Seyler, Medic.-chem. Untersuchungen. 4. Heft, S. 486. 1871.
8) Ehrlich, a. a. O. S. 40 ff.
9) Barfurth, a. a. O. S. 305.
10) Cramer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 24 S. 97. 1887.
11) Huppert, Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 18 S. 145. 1893. Centralblatt f. Physiologie Bd. 6. 1893.

Das Vorkommen von Glykogen im Blute ist ferner durch M. Kaufmann[1]) bestätigt.

Im Anschlusse hieran möge erwähnt werden, dass E. Freund[2]) „thierisches Gummi" als normalen Bestandtheil des Blutes beschreibt. Dasselbe gibt durch Kochen mit Säuren einen die Fehling'sche und Knapp'sche Lösung reducirenden Körper. Die Elementaranalyse entsprach der Formel $C_6H_{10}O_5$. Es handelt sich vielleicht um Achrooglykogen, welches durch die Behandlung entstanden ist.

Ich selbst[3]) habe im Blute eines Hundes, der 28 Tage gehungert hatte, mit meiner oben beschriebenen Methode ebenfalls Glykogen nachweisen können. 100 Theile Blut lieferten 0,009 g aus Glykogen entstandenen Zuckers. —

In welchen Bestandtheilen des Blutes das Glykogen gesucht werden muss, geht aus Versuchen hervor, welche A. Dastre[4]) angestellt hat. Lymphe wurde mit Oxalat flüssig erhalten, mit 6‰ ClNa verdünnt, im Eisschrank hingestellt, bis die Zellen sich abgesetzt hatten. Das Glykogen fand sich nicht in dem klaren Plasma, sondern in der zellenreichen unteren Schicht.

Was endlich die Blutgefässdrüsen betrifft, so ist zu bemerken, dass F. W. Pavy[5]) Glykogen in der Milz nachgewiesen und dass Abeles[6]) Glykogen in der Milz von diabetischen Leichen aufgefunden hat. Paschutin[7]) fand es zuweilen in Spuren in der Milz. August Cramer[8]) berichtet, dass er aus der Milz eines Neugeborenen mit Hülfe der Brücke-Külz'schen Methode eine Substanz isolirte, die sich in Wasser mit Opalescenz löste, die Reaction mit Jodjodkalium nur schwach gab, aber, mit menschlichem Parotidenspeichel saccharificirt, deutlich Kupferoxyd reducirte. — Aus 240 g einer Ochsenmilz wurden 0,038 g einer Substanz dargestellt, die dasselbe Verhalten zeigte wie die aus der Milz des neugeborenen Kindes. Es ist wohl kaum zu bezweifeln, dass es sich um Glykogen handelt.

Hier ist auch der Ort, der Thymus zu gedenken, welche eben-

---

1) Kaufmann, Compt. rend. Société de Biologie t. 47 p. 153.

2) Dr. Ernst Freund, Centralbl. f. Physiol. Bd. 6 S. 345. 1892.

3) Pflüger, in Pflüger's Archiv Bd. 91 S. 121. 1902.

4) A. Dastre, Compt. rend. Soc. Biol. t. 47 p. 242. — Archiv. de Physiol. vol. 27 p. 532.

5) F. W. Pavy, The Lancet t. 2 p. 5 and 43. 1881.

6) Abeles, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1885 S. 451.

7) V. Paschutin, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1884 S. 692.

8) A. Cramer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 24 S. 88.

falls von A. Cramer[1]) untersucht worden ist. Er isolirte eine Substanz, die sich in Wasser mit Opalescenz löste, schwache Jodreaction gab und, mit menschlichem Parotidenspeichel saccharificirt, Kupferoxyd reducirte. Es handelt sich also wohl unzweifelhaft auch um kleine Mengen von Glykogen. Die Jodreaction wird in diesem Falle durch die bei der Külz'schen Methode in verhältnissmässig grösserer Menge vorhandenen Verunreinigungen geschwächt oder ganz verdeckt.

Im Anschluss an die Bindesubstanzen möge noch die Haut betrachtet werden, in welcher schon Cl. Bernard[2]) das Vorkommen von Glykogen durch mikroskopische Analyse nachwies. Bestätigung fand die Entdeckung durch Rouget[3]) und Mac. Donnel[4]), wie wir bereits früher erwähnt haben. Paschutin[5]) fand in der Haut der Hunde fast immer Glykogen. Barfurth[6]) untersuchte die Verbreitung des Glykogenes in der Haut mit Hülfe des Mikroskops und lehrte seine Beziehung zum wachsenden Haare und den Horngebilden der Haut. August Cramer[7]) stellte das Glykogen mit Hülfe der Methode von Brücke-Külz aus der Haut der neugeborenen Kinder dar. Der Glykogengehalt betrug 0,051 bis 0,066 %. —

Ich[8]) habe aus der Haut eines Hundes, der 28 Tage keine Nahrung erhalten hatte, mit Hülfe der von mir eingeführten Methode das Glykogen dargestellt. Das Fell von 5100 g Gewicht lieferte 1,402 g = 0,027 % Glykogen.

Die Schilddrüse, Hypophysis und Nebenniere entbehren das Glykogen nach E. Gierke[9]).

Das Glykogen bei niederen Thieren.

Claude Bernard[10]) wies das Glykogen nach in den Austern, Fliegenlarven, in den Raupen vieler Insecten, in Regenwürmern, Bandwürmern; ferner in den Eiern von Insecten und Mollusken[11]).

1) A. Cramer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 24 S. 89.

2) Cl. Bernard, De la matière glycogène. Journal de la Physiologie t. 2 p. 327. 1859.

3) Rouget, Journal de la Physiologie t. 3 p. 308. 1859.

4) Mac Donnel, Journal de la Physiologie t. 6 p. 554. 1863.

5) Paschutin, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1884 S. 692.

6) D. Barfurth, a. a. O. S. 275 und 307.

7) A. Cramer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 24 S. 97.

8) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 91 S. 121. 1902.

9) E. Gierke, a. a. O. S. 18. 1905.

10) Cl. Bernard, Leçons sur les phénomènes de la vie t. 2 p. 108. 1879.

11) Claude Bernard, Leçons sur les phénomènes de la vie. Journal de la Physiologie t. 2 p. 95. 1879.

Bizio[1]) fand Glykogen in Ostrea edulis, Cardium edule, Mytilus edulis, Solen siliqua, Pecten jacobaeus, Balbiani[2]) in den Embryonen der Arachniden, Krukenberg[3]) in den Ameiseneiern, Picard[4]) in Echinodermen, Holothurien, Polypen und Schwämmen, Foster[5]) in Ascaris lumbricoides.

Auch über das Glykogen in den Protozoen liegen Beobachtungen vor. Certes[6]) wies durch mikrochemische Versuche das Glykogen nach in Vorticellen, Opalinen, Chilodon, Amöben und Rhizopoden. Barfurth[7]) fand das Glykogen bei Opalina Ranarum, Nyctotherus cordiformis, welches im Rectum der Frösche schmarotzte, bei Paramaecia aurelia und Paramaecia bursaria, sowie bei Vorticella microstoma. Barfurth hat sich das Verdienst erworben, das Vorhandensein des Glykogenes bei den Infusorien nicht bloss auf mikrochemischem Wege, sondern durch die chemische Analyse nach Brücke dargethan zu haben. Einem frisch in's Institut gebrachten Uterus einer Kuh entnahm er eine ansehnliche Menge Serum und verpflanzte eine Anzahl Infusorien (Glaucoma scintilans) in das Serum, welches bald zu faulen begann. „Später fügte ich ab und zu eine dünne „Lösung von Salzen (Chlornatrium, phosphorsaures Kali, kohlen- „saures Natron u. s. w.) und von Zucker zu. Die Thiere gediehen „in der Lösung so gut, dass nach etwa acht Tagen jedes Tröpfchen, „unter dem Mikroskop betrachtet, von Infusorien wimmelte.“ Dann wurde die ganze Flüssigkeit — etwa 1½ Liter — abgedampft zu etwa 10 ccm und nach Brücke das Glykogen dargestellt. Ein Pröbchen des Niederschlags wurde in eine gelblichbraune Lugol'sche Lösung gebracht; „es umgab sich sofort mit einem rothbraunen Hof. „Eine Probe der Lösung wurde in ein weisses Porzellanschälchen „gebracht und ein Jodsplitterchen zugefügt; die Flüssigkeit in der „Umgebung desselben färbte sich schnell braunroth; eine andere „Probe wurde mit verdünnter Salzsäure gekocht und lieferte dann „eine schwache, aber deutliche Trommer'sche Reaction. Hierdurch „ist das Vorkommen von echtem Glykogen in Infusorien bewiesen.“ [8])

Endlich bleibt noch zu erwähnen, dass das Glykogen auch in

---

1) Bizio, Compt. rend. t. 62 p. 675 1866 et t. 65 p. 75 1867.
2) Balbiani, Annales des sc. nat. Zool. sér. 5 t. 18 p. 29. 1873.
3) Krukenberg, Vergleichend-physiol. Studien V. Abtheil. S. 37.
4) Picard, Gazette médicale de Paris 1874 p. 618.
5) Foster, Proceed. of the R. Soc. 1865 p. 543.
6) Certes, Compt. rend. t. 90 p. 77.
7) Barfurth, a. a. O. S. 317.
8) Barfurth, a. a. O. S. 318.

den Pilzen mit Sicherheit nachgewiesen ist. W. Kühne[1]) entdeckte dasselbe in Aethalium septicum und wurde bestätigt durch Berend[2]) und Külz[3]). Errera[4]) entdeckte in der Hefe eine Substanz, die sich mit Jod braun färbt, und hielt dieselbe für Glykogen, suchte sie auch zu isoliren, ohne ganz zum Ziele zu gelangen. Cremer[5]) hat dann mit Hülfe der Methode von Brücke das Glykogen zu isoliren gesucht, die specifische Circularpolarisation zu $[\alpha]_D + 198{,}9^0$ gefunden und die Inversion zu Zucker durch Kochen mit verdünnter Salzsäure erzielt. Auch die Enzyme des Speichels, des pankreatischen Saftes sowie der Diastase führten das Glykogen der Hefe in Zucker über. In eingehender Weise wurde dieses Glykogen von Clautriau[6]) untersucht. Sein Präparat war aber schliesslich reich an Asche: 1 bis 3,15 %.

Sehr genau ist dann die Untersuchung von Arthur Harden und William John Young[7]) wieder aufgenommen worden. Gut ausgewaschene und gepresste Hefe wurde mit einem gleichen Gewicht weissen Sandes gemischt und zwei Stunden lang im Desintegrator von Rowland (J. Physiol. vol. 27 p. 53. 1901) zerrieben und während der Operation durch flüssige Kohlensäure kalt gehalten. Die zerriebene Masse wurde dann in das zwei- bis dreifache Gewicht siedenden Wassers gegossen und das Kochen ungefähr zwei Stunden fortgesetzt. Dann wurde die Flüssigkeit centrifugirt und nach abgetrennter Flüssigkeit der Rückstand nochmals ausgekocht und die Flüssigkeit wieder durch Centrifugiren getrennt. Die gemischten Flüssigkeiten wurden nun mit Natriumphosphat und einer äquivalenten Menge von Chlorcalcium versetzt, mit Ammoniak neutralisirt, auf dem Wasserbad erwärmt und dann das Calciumphosphat abfiltrirt. Nachdem das Filtrat eingeengt war durch Abdampfen, wurde das Glykogen durch ein gleiches Volum Alkohol gefällt. Diese Operation wurde so lange wiederholt, als das Glykogen klebrig und viscös erschien, wenn es mit Alkohol gefällt wurde. Das Calciumphosphat riss die grösste Menge der schleimigen Stoffe nieder. Das Glykogen wurde dann wieder in Wasser gelöst, die Flüssigkeit erst mit Salz,

1) Kühne, Lehrbuch der physiol. Chemie 1868 S. 334.

2) Berend bei Barfurth, a. a. O. S. 314.

3) E. Külz, Pflüger's Archiv Bd. 24 S. 65. 1881.

4) Errera, L'Epiplasme des Ascomycètes et le Glycogène des végétaux. Bruxelles 1882. Ferner: Compt. rend. t. 101 p. 253. 1885.

5) M. Cremer, Münch. med. Wochenschr. Bd. 41 S. 525. 1894.

6) Clautriau, Etude chimique du Glycogène. Mém. couronn. Acad. Roy. Belg. 1895 p. 53.

7) Arthur Harden and William John Young, Glycogen from Yeast. Transactions of the Chemical Society 1902 vol. 81.

dann mit Ammonsulfat gesättigt und an einem kühlen Ort drei Tage sich überlassen. Durch dieses Verfahren wurden die letzten Spuren von Gummi gefällt, während das Glykogen in Lösung blieb. Nach Filtration wurden die Salze durch Dialyse entfernt und das Glykogen mit Alkohol niedergeschlagen.

Hierauf wurde das Glykogen nach Pflüger's Methode gefällt aus einer Lösung, welche 3% Kali und 10% Jodkalium enthielt, mit einem halben Volum Alkohol. Nach Filtration wurde gewaschen mit einer Mischung von 300 ccm Alkohol mit 400 ccm einer Lösung von 3% KOH und 10% JK. Zuletzt wurde mit Alkohol von 50% gewaschen.

Um das Glykogen von den Mineralbestandtheilen zu befreien, wurde dasselbe wieder in Wasser gelöst und mit dem gleichen Volum Alkohol gefällt, nachdem mit Essigsäure ein wenig angesäuert worden war. Dies wurde mehrmals wiederholt. Schliesslich wurde das Glykogen wieder in Wasser gelöst, mit 1 Volum Alkohol gefällt, durch Seide filtrirt, mit 50%igem Alkohol gewaschen, dann mit absolutem Alkohol und zuletzt mit Aether. Dann wird die Substanz an der Luft trocknen lassen. Die Lösung in Wasser und Fällung mit Alkohol muss so lange wiederholt werden, bis die getrocknete Substanz aschenfrei ist. Die Reinigung wurde stets fortgesetzt, bis 0,2 bis 0,4 g des getrockneten Glykogenes keinen Stickstoff mehr durch die Kjeldahl'sche Methode ergaben und keinen wägbaren Betrag von Asche bei der Verbrennung zurückliessen.

Die Glykogenmengen der Hefe sind veränderlich, betragen im Durchschnitt etwa 2% der Presshefe.

Um das aus der Hefe erhaltene Glykogen zu vergleichen mit dem Glykogen der Kaninchenleber und der Austern, wurde Pflüger's Methode benutzt zur Darstellung und Reinigung. Die Trocknung geschah bei 100° C. im Vacuum über Phosphorsäureanhydrid. Das Ergebniss der Verbrennung war:

I. Glykogen aus Hefe:

a) 0,2249 gab 0,3639 CO_2 und 0,1283 H_2O. — C = 44,13; H = 6,34,
b) 0,1311 „ 0,2132 CO_2 „ 0,0743 H_2O. — C = 44,35; H = 6,30.

II. Glykogen der Auster:

a) 0,1974 gab 0,3189 CO_2 und 0,1120 H_2O. — C = 44,06; H = 6,30,
b) 0,1643 „ 0,2669 CO_2 „ 0,0924 H_2O. — C = 44,30; H = 6,25.

III. Glykogen vom Kaninchen:

a) 0,2559 gab 0,4167 CO_2 und 0,1462 H_2O. — C = 44,41; H = 6,34,
b) 0,2611 „ 0,4232 CO_2 „ 0,1458 H_2O. — C = 44,20; H = 6,20.

$C_6H_{10}O_5$ verlangt C = 44,44, H = 6,17.

Diese Ergebnisse stimmen innerhalb der Grenzen der erlaubten Beobachtungsfehler mit der zuerst von A. Kekule aufgestellten Formel $C_6H_{10}O_5$ überein und bezeugten, dass das aus der Hefe erhaltene Glykogen derselbe Körper ist wie der von thierischem Ursprung.

Bei Feststellung der specifischen Rotation des Glykogenes der Hefe ergab sich als Mittel $[\alpha]_D$ 16,5° + 198,3°.

Das Glykogen der Auster und der Kaninchenleber stimmte innerhalb der Beobachtungsfehler hiermit überein.

In Uebereinstimmung mit Clautriau finden A. Harden und W. J. Young, dass die Opalescenz wässeriger Lösungen des Hefeglykogenes geringer ist als die des Glykogenes der Auster und der Kaninchenleber.

Die drei Glykogenarten verhielten sich nicht gleich gegen Jodlösung. Das Glykogen vom Kaninchen wurde stärker und tiefer gefärbt als das Glykogen der Hefe. Beide Glykogenarten reagirten viel stärker gegen Jod als das Glykogen der Auster. Bei Vergleichung zweier Proben von Hefeglykogen, die von verschiedenen Darstellungen herrührten, ergab sich, dass in dem einen Falle die Tiefe der Färbung um 25% grösser war als in dem anderen Fall. Zu bemerken ist ferner, dass nach Clautriau im Gegensatz zu Harden und Young das Hefeglykogen sich stärker färbt als das von Fungi oder vom Kaninchen. —

Harden und Young haben endlich noch die drei Glykogenarten verglichen mit Rücksicht auf die durch verdünnte Salzsäure bewirkte hydrolytische Spaltung in Zucker. Ein wesentlicher Unterschied hat sich nicht herausgestellt. Bemerkt werden mag, dass beim Kochen einer Glykogenlösung mit 1,82% ClH das Maximum des Zuckers erst nach 6 bis 8 Stunden erzielt wird, wenn auch schon nach 4 Stunden dieses Ziel beinahe erreicht worden ist.

Als Anhang lasse ich die beiden Tabellen Barfurth's folgen, welche einen Ueberblick über die Verbreitung des Glykogenes in den lebendigen Organismen darbieten. Ich habe mein animales Zellennetz beibehalten, weil ich die Neuronenlehre für einen schweren Irrthum halte. **Die Behauptung, dass die centralen Nervenzellen nur durch Contact auf einander wirken, muss zugeben, dass die einander beeinflussenden Fasern sich berühren. Niemand kann mit Sicherheit durch die mikroskopische Untersuchung feststellen, ob es sich an der Contactstelle um Berührung oder Verwachsung handelt. Wo im Bereiche der**

Anatomie durch die Gunst der Verhältnisse die Frage sicher entschieden werden konnte, welche Beziehung zwischen dem Nerven und der Zelle, auf die er wirkt, besteht, da handelte es sich ausnahmslos um organisirte Continuität. Das ganze Nervensystem mit seinen Endorganen ist also eine einzige Einheit, ein continuirliches Zellennetz, besteht aber nicht aus vielen Einheiten.

(Siehe Tabelle I S. 173 und Tabelle II S. 174.)

Ueber die Vertheilung des Glykogenes auf die verschiedenen Organe desselben Individuums.

In mehrfacher Hinsicht ist es wichtig, zu untersuchen, ob der procentige Gehalt verschiedener Muskeln an Glykogen bei demselben Individuum derselbe ist oder nicht. Schon Otto Nasse[1]) behauptete, aber auf Grund ungenügender Methoden, dass der Gehalt ein verschiedener ist. Bessere Methoden haben ergeben, dass ganz erstaunlich grosse Unterschiede vorkommen, wie es z. B. aus folgenden Analysen hervorgeht, die Dr. Gustav Aldehoff[2]) ausgeführt hat.

Ein 28 Jahre altes, in gutem Ernährungszustande befindliches Pferd (als Pferd I in der Tabelle aufgeführt) wurde, nachdem es 9 Tage gehungert hatte, durch Stich in das Herz getödtet. Die Leber kam 15 Minuten, das Herz 30 Minuten, die übrigen Muskeln ungefähr 1 Stunde nach dem Tode des Thieres in siedendes Wasser. Zur Untersuchung wurden jedes Mal 100 g genommen, so dass die gewogenen Glykogenmengen zugleich die Procente angeben. Die Methode war die von Brücke-Külz. Die Ergebnisse übersieht man aus nachstehender Tabelle.

Ueber Pferd II fehlen nähere Angaben.

Nummer des Versuches	Namen des verarbeiteten Organes	Pferd I Procentgehalt an Glykogen	Pferd II Procentgehalt an Glykogen
I	Leber	0,4212	0,2081
II	Herz	0,8196	0,5754
III	M. Glutaeus maximus	2,4386	0,9875
IV	M. latissimus dorsi	1,2887	1,3439
V	M. obliquus abdom. ext.	1,7069	0,6839
VI	M. biceps brachii	1,4705	1,0299

1) Otto Nasse, Pflüger's Archiv Bd. 14 S. 481. 1877.
2) Gustav Aldehoff, Zeitschr. f. Biol. Bd. 25 S. 147.

Tabelle I. Vorkommen des Glykogenes in den Geweben von Wirbelthieren, Wirbelthierembryonen und Wirbellosen. (Nach Barfurth.)

I. Animales Zellnetz			II. Bindesubstanzen			III. Epithelien	
a) Drüsen	b) Muskel	c) Nervensystem	a) Knorpel	b) Blut- und Blutgefässdrüsen	c) Bindesubstanz der Wirbellosen	a) Geschichtete Epithelien, Haut und Hautgebilde	b) Cylinderepithelien
Leber von Wirbelthieren. Wirbelthierembryonen. Mollusken. Anthropoden. Niere von Wirbelthieren, Wirbelthierembryonen, Mollusken, grüne Drüse des Flusskrebses. Speicheldrüsen von Wirbelthierembryonen u. Gastropoden. Lungen von Wirbelthieren und Wirbelthierembryonen. Hoden und Ovarien von Wirbelthieren und Wirbelthierembryonen. Labdrüsen d. Froschmagens. Zwitterdrüse, Eiweissdrüse, Manteldrüse u. Fussdrüse v. Gastropoden.	Quergestreifte Muskeln von Wirbelthieren und ihren Embryonen. Muskeln von Würmern, Mollusken, Arthropoden. Glatte Muskelfasern von Säugethieren.	Ganglienzellen von Gastropoden (Spuren). Gehirn von Säugethieren. (Nach Pavy.)	Hyalin- Faser- und Netzknorpel von Wirbelthieren. Embryonaler Knorpel. Chorda dorsalis.	Weisse Blutkörperchen von Wirbelthieren. Milz. Blutkörperchen von Crustaceen.	Plasmazellen, Bindesubstanzzellen und Fibrillen der Bindesubstanz von Gastropoden.	Geschichtete Epithelien der Haut, Zunge und Scheide von Wirbelthieren. Aeussere Wurzelscheide wachsender Haare bei Säugethieren und ihren Embryonen. Sonstige Hautgebilde von Wirbelthierembryonen: Huf, Schnabel, Federn.	Cylinderepithel von Drüsenausführungsgängen bei Wirbelthieren, Wirbelthierembryonen und Wirbellosen. Das gesammte Cylinderepithel im Darmkanal von Wirbelthierembryonen u. Wirbellosen. Magen und Darmepithel vom Frosch.

Tabelle II. Vorkommen des Glykogenes im Thierreich und bei Pilzen. (Nach Barfurth.)

Wirbelthiere	Mollusken	Arthropoden	Würmer	Echinodermen	Coelenteraten	Protozoen	Pilze
Säugethiere *	Cephalopoden *	Arachnoiden *	Platyhelminthen *	Crinoiden *	Spongien *	Rhizopoden *	Myxomyceten *
Vögel *	Gastropoden *	Insecten *	Nemathelminthen *	Asteroiden }	Anthozoen	Infusorien *	—
Reptilien *	Lamellibranchiaten *	Myriopoden	Anneliden *	Echinoiden } *	Polypomedusen *	Gregarinen	—
Amphibien *	Tunicaten *	Crustaceen *	Rotatorien *	Holothurien }	Ctenophoren	—	—
Fische *	—	—	—	—	—	—	—

„Anmerkungen zu Tabelle II. Diese Zusammenstellung ist derjenigen von Krukenberg (Vgl. physiol. Studien an den Küsten der Adria. II. Abth. Heidelberg 1880 S. 62, 63) nachgebildet. Das Zeichen * bedeutet, dass Glykogen bei Thieren der betreffenden Gruppe nachgewiesen ist; bei den anderen Gruppen ist eine systematische Untersuchung auf Glykogen noch nicht vorgenommen worden. Wenn ich den Spongien und den Echinodermen Glykogen zuschreibe, so geschieht es auf die Angabe von Picard hin. Da Krukenberg bei diesen Thieren zweifelhafte Mengen bezw. gar kein Glykogen fand, versieht er die betreffenden Gruppen mit einem ?. — Von den Pilzen sind nur die glykogenhaltigen Myxomyceten genannt. Die Crinoiden, Asteroiden und Echinoiden mussten vereinigt werden, weil Picard nur von Echinodermen und Holothurien im Allgemeinen spricht.“

Da Aldehoff die Glykogenanalysen, welche nach Brücke-Külz von ihm ausgeführt wurden, auch noch durch die polarimetrische Methode controliirt hat, kann an der Richtigkeit der Thatsache nicht gezweifelt werden. Denn es kommt in Betracht, dass es sich um ungeheuer grosse Unterschiede handelt. Der Obliquus abdominis enthält beim Pferd II nur halb so viel Glykogen auf die Gewichtseinheit wie der Musculus latissimus dorsi. Ein ähnliches Verhältnis besteht bei Pferd I zwischen M. latissimus dorsi und Glutaeus maximus. Wenn auch die Brücke-Külz'sche Methode viel zu wünschen übrig lässt, sind doch die grossen obigen Differenzen ihr nicht zur Last zu legen.

Uebrigens hatte schon August Cramer[1]), der auch im Laboratorium von Eduard Külz arbeitete, ein Jahr früher die wichtige Thatsache des verschiedenen Glykogengehaltes in den Muskeln desselben Thieres mit Hülfe der Brücke-Külz'schen Methode festgestellt.

Ich stelle Cramer's Ergebnisse in folgender Tabelle zusammen:

Versuchsthier	Vergleichende Muskeln	Gewicht der verarbeiteten Muskeln in g	Aschefreies Glykogen in g	Glykogengehalt in %
Hund I	Biceps Brachii	25,8	0,0444	0,17
Hund I	Quadriceps Femoris	119,3	0,6369	0,53
Hund II	Biceps Brachii	18,2	0,0461	0,25
Hund II	Quadriceps Femoris	148,8	0,4760	0,32
Hund III	Rückenmuskulatur	100,0	0,1346	0,135
Hund III	Adductoren des Hinterbeines	100,0	0,0768	0,077
Kaninchen I	Rückenmuskulatur	90,0	0,3755	0,417
Kaninchen I	Adductoren des Hinterbeines	100,0	0,4438	0,444

Da somit die ausserordentlich grosse Verschiedenheit im Glykogengehalte verschiedener Muskeln desselben Individuums feststeht, darf man, wenn es sich um Bestimmung des Glykogenes der gesammten Muskulatur handelt, sich nicht auf einzelne herausgeschnittene Proben verlassen. Man muss die ganze Muskulatur verarbeiten. —

Um dieses mühsame und zeitraubende Geschäft abzukürzen, war die Frage zu untersuchen, ob die rechte Hälfte eines in der Medianebene getheilten Thieres ebenso viel Muskelglykogen als die linke Hälfte enthält. Dr. August Cramer[2]) hat im Laboratorium

1) August Cramer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 24 S. 78.
2) August Cramer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 24 S. 70. 1888.

von Prof. E. Külz diese Untersuchung an Fröschen, Tauben, Hühnern, Kaninchen, Hunden und neugeborenen Kindern ausgeführt.

Die wesentlichen Ergebnisse, welche mit Hülfe der Brücke-Külz'schen Methode erhalten wurden, stellte ich in folgender Tabelle zusammen:

Aus Cramer's Tabellen S. 71, 72, 74 zusammengestellt (Zeitschr. f. Biol. Bd. 24).

Nr.	Thier	Gewicht der untersuchten Hälfte in g	Procentgehalt an aschefreiem Glykogen der Muskeln
1.	Frosch. Links	69,3	0,37
	Frosch. Rechts	69,5	0,35
2.	Frosch. Links	85,0	0,46
	Frosch. Rechts	85,7	0,44
3.	Frosch. Links	79,6	0,43
	Frosch. Rechts	81,6	0,41
4.	Frosch. Links	71,0	0,31
	Frosch. Rechts	72,1	0,35
5.	Frosch. Links	80,0	0,34
	Frosch. Rechts	80,2	0,28
6.	Taube. Links	85,1	0,38
	Taube. Rechts	85,4	0,38
7.	Taube. Links	86,0	0,21
	Taube. Rechts	85,0	0,20
8.	Taube. Links	75,0	0,99
	Taube. Rechts	75,1	0,91
9.	Huhn. Links	79,5	0,22
	Huhn. Rechts	78,5	0,22
10.	Huhn. Links	89,5	0,22
	Huhn. Rechts	89,5	0,24
11.	Kaninchen. Links	576,5	0,14
	Kaninchen. Rechts	589,5	0,13
12.	Kind. Links	772,0	1,81
	Kind. Rechts	762,0	1,89
13.	Kind. Links	467,0	0,87
	Kind. Rechts	461,0	0,87
14.	Kind. Links	458,0	1,24
	Kind. Rechts	473,0	1,20

Zu beachten wäre also, dass die beobachteten Unterschiede meist nur klein sind, in maximo 7,7 bis 14,3 % betrugen. Da die grösseren Abweichungen vorzugsweise bei den kleineren Thieren vorkommen, sind sie wohl durch Beobachtungsfehler bedingt, wiewohl dies nicht mit Sicherheit behauptet werden kann. Da diese Methode der Halbirung der Thiere in dem Külz'schen Laboratorium zur

Lösung wichtiger Fragen vielfach in Anwendung gezogen worden ist, muss der Grad der Zuverlässigkeit beachtet werden.

Cramer hat nun auch noch symmetrische Extremitäten auf ihren Glykogengehalt mit einander verglichen. Er führte diese Versuche bei Hühnern, Kaninchen und Hunden aus. Die Ergebnisse ersieht man aus folgender Tabelle:

Vergleichung der rechten und linken Extremitäten auf ihren Glykogengehalt nach A. Cramer.

Nr.	Thier	Gewicht der untersuchten Hälfte in g	Procentgehalt an aschefreiem Glykogen der Muskeln
1.	Huhn. Links	108,7	0,50
	Huhn. Rechts	111,5	0,49
2.	Kaninchen. Links	146,3	0,46
	Kaninchen. Rechts	147,7	0,49
3.	Kaninchen. Links	153,0	0,03
	Kaninchen. Rechts	152,1	0,02
4.	Kaninchen. Links	163,8	0,00
	Kaninchen. Rechts	162,9	0,00
5.	Hund. Links	277,0	0,18
	Hund. Rechts	270,0	0,23
6.	Hund. Links	42,9	0,24
	Hund. Rechts	42,3	0,21
7.	Hund. Links	51,5	0,07
	Hund. Rechts	52,8	0,08
8.	Hund. Links	279,5	0,32
	Hund. Rechts	275,0	0,32
9.	Hund. Links	254,0	0,26
	Hund. Rechts	255,0	0,29

Absolut genommen treten keine grossen Unterschiede hervor. In procentiger Beziehung ist dies aber wohl der Fall. Beim Kaninchen beträgt der Unterschied 6,5 bis 50%. Beim Hunde 0,0 bis 14,3, ja bis 27,7%. (Versuche 8, 7, 5.)

Für wichtige physiologische Versuche würde die Thatsache sehr werthvoll sein, wenn symmetrische Muskeln desselben Thieres den gleichen Gehalt an Glykogen besässen. August Cramer hat auch diese Frage zu entscheiden gesucht und hierbei wiederum die Brücke-Külz'sche Methode in Anwendung gezogen. Ich stelle in folgender Tabelle die wesentlichen Ergebnisse zusammen, die Cramer[1]) erhalten hat.

1) August Cramer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 24 S. 77. 1887.

Vergleichung symmetrischer Muskeln des Hundes auf ihren Glykogengehalt nach A. Cramer.

Nr.	Thier	Gewicht des untersuchten Muskels in g	Procentgehalt an aschefreiem Glykogen der Muskeln	Name des Muskels
1.	Hund. Links	113,3	0,61	Quadriceps femoris
	Hund. Rechts	119,3	0,53	
2.	Hund. Links	18,2	0,25	Biceps Brachii
	Hund. Rechts	17,2	0,18	
3.	Hund. Links	25,5	0.16	Biceps Brachii
	Hund. Rechts	25,8	0,17	

A. Cramer folgert: „Im Ganzen wird man den Glykogengehalt „der hier untersuchten symmetrischen Muskeln als gleich bezeichnen „können.“ Demgegenüber ist es nun aber Thatsache, dass bei Versuch 1 ein Unterschied von 15,1 %, bei Versuch 2 von 39 % vorliegt. Es ist ja wohl möglich, dass in Wirklichkeit symmetrische Muskeln keine so grossen Verschiedenheiten im Glykogengehalte aufweisen, und dass die grossen Unterschiede bei Cramer's Analysen ihren Grund in der Unzulänglichkeit der Külz'schen Methode haben. Wir sind aber nicht berechtigt, die beobachteten Verschiedenheiten mit Sicherheit als nicht vorhanden anzusehen. Wir werden noch einmal auf diese Frage zurückkommen müssen, da E. Külz die Voraussetzung der Gleichheit symmetrischer Muskeln für wichtige Versuchsanordnungen in Anwendung gezogen hat.

Eine besondere Erwähnung verdient unter den Muskeln noch das Herz. S. Weiss[1]) stellte nach Brücke's Methode erhebliche Mengen Glykogen aus dem Herzen des Hundes dar. A. Cramer bestätigte Weiss, indem er Glykogen aus den Herzen von Kälbern und neugeborenen Kindern darstellte. Beim Kalbsherzen ergab sich ein Gehalt von 0,03 bis 0,16 %, beim Kinde von 0,002 bis 0,12 bis 0,25 %[2]). Sodann hat Aldehoff[3]) beträchtliche Mengen von Glykogen im Herzen der Pferde nachgewiesen: 0,575 bis 0,8196 %. Der letztere hohe Betrag ist sogar bei einem Pferde beobachtet, das neun Tage keine Nahrung erhalten hatte. Bemerkenswerth war, dass bei diesen Pferden im Herzen procentig noch einmal so viel

1) S. Weiss, Sitzungsber. d. Akad. d. Wissensch. zu Wien Bd. 64 Abth. I. 1871.

2) A. Cramer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 24 S. 88.

3) Gustav Aldehoff, Zeitschr. f. Biol. Bd. 25 S. 147.

Glykogen war als in der Leber, aber weniger als in den übrigen Muskeln des Körpers.

Eine sehr werthvolle Bestimmung, welche sich auf den menschlichen Neugeborenen bezieht, ist von August Cramer mit Hülfe der Brücke-Külz'schen Methode ausgeführt worden. Wenn diese Methode auch ihre Mängel hat und im Allgemeinen zu kleine Werthe gibt, erhält man doch eine ungefähre Vorstellung von der Vertheilung des Glykogenes in dem neugeborenen Kinde. Das Wesentliche ersieht man aus der beifolgenden Tabelle (S. 180).

Auf 1 kg Körpergewicht kommen also:

beim Neugeborenen I 8,68 g Glykogen
" " II 4,50 g "
" " III 5,28 g "

Da bei I die Knochen und Knorpeln sowie die Haut nicht untersucht wurden, so ist zu bemerken, dass der Werth für die Haut bei II festgestellt wurde und pro Kilo 0,51 g ausmacht. Cramer gibt (a. a. O. S. 97) den Glykogengehalt der Haut von einem Neugeborenen an zu 0,051 pro Kilogramm. Bei meinem Hund von 28 Hungertagen enthielten die Knochen und Knorpel noch ca. 1/9 der Gesammtmenge des gesammten Glykogenes des Körpers. Also würde der Neugeborene I pro Kilogramm enthalten

8,68 g + 0,51 g + 1 g Glykogen = 10,19,

d. h. der Gehalt wäre 1 % des Körpergewichts. Einen ähnlich hohen Procentgehalt des Gesammtkörpers an Glykogen stellte ich[1]) bei Fröschen fest: 100 g der lebendigen Rana fusca lieferten nach der verbesserten Methode von Brücke-Külz und Invertirung des erhaltenen Glykogenes 0,922 g Glykogen. In Arbeit waren genommen worden 10 Frösche = 391 g, und zwar im März, obwohl sie aus dem Winterschlaf kamen.

Bezüglich der Vertheilung des Glykogenes im Körper der Frösche hat J. Athanasiu[2]) mit derselben Methode, deren ich mich bediente, eine grössere Zahl von Bestimmungen ausgeführt. 30 weibliche Frösche (Rana fusca) = 705 g ergaben am 28. März:

		Glykogen	Glykogen
25 g	Leber	= 2,27 g	= 8,73 %
225 g	Muskeln	= 2,25 g	= 1,00 %
175 g	Häute	= 0,00 g	= 0,00 %
2,5 g	Centralnervensystem	= 0,001 g	= 0,07 %
50,0 g	Ovarien	= 0,550 g	= 1,1 %
Summa 477,5 g		= 5,071 g	= 0,72 %

1) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 71 S. 319. 1898.
2) J. Athanasiu, Pflüger's Archiv Bd. 74 S. 561.

Tabelle Cramer's [1]), betreffend den Glykogengehalt der menschlichen Neugeborenen.

Nr.	Name des untersuchten Organes	Neugeborener I. Gewicht 3330 g			Neugeborener II. Gewicht 2050 g			Neugeborener III. Gewicht 2200 g		
		Gewicht des untersuchten Organes in g	Gewicht des aschenfreien Glykogenes in g	Glykogengehalt des Organes in %	Gewicht des untersuchten Organes in g	Gewicht des aschenfreien Glykogenes in g	Glykogengehalt des Organes in %	Gewicht des untersuchten Organes in g	Gewicht des aschenfreien Glykogenes in g	Glykogengehalt des Organes in %
1	Muskulatur . . .	1397,2	25,8406	1,85	859,7	7,4927	0,87	855,4	10,4268	1,22
2	Leber	137,2	2,9534	2,15	87,0	1,0292	1,20	66,0	0,6880	1,00
3	Lunge	68,0	0,0723	0,10	39,0	0,0558	0,14	35,0	0,0680	0,19
4	Herz	17,0	0,0214	0,12	15,0	0,0003	0,002	14,0	0,0359	0,25
5	Gehirn	397,0	0,0338	0,008	310,0	0,0558	0,018	371,0	0,0673	0,018
6	Darm	nicht bestimmt	—	—	46,0	0,3916	0,85	99,0	0,0416	0,04
7	Nieren		—	—	—	—	—	20,0	Spuren	—
8	Pankreas		—	—	—	—	—	3,5	—	—
9	Thymus		—	—	8,5	0,000	—	7,0	—	—
10	Milz		—	—	5,5	0,000	—	6,0	—	—
11	Haut		—	—	397,0	0,2043	0,051	417,0	0,2776	0,066
12	Uterus		—	—	4,5	0,0020	0,044	—	—	—
13	Hoden		—	—	—	—	—	1,5	0,000	—
	Gesammtglykogen .	—	28,9215	—	—	9,2317	—	—	11,6052	—

1) A. Cramer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 24 S. 75.

Also das Kilogramm Frosch = 7,2 g Glykogen.

Für Frösche männlichen Geschlechtes und verschiedene Jahreszeiten gibt J. Athanasiu[1]) folgende Tabelle.

Datum	Gattung	Geschlecht	Anzahl der Frösche	Gesammtgewicht	Glykogen in			Gesammtmenge	In % des Lebendgewichts
					Körper	Leber	% des Lebergewichts		
17. Juli	Fusca	Männchen	15	533	1,289	0,443	2,77	1,732	0,324
25. „	„	„	20	640	1,62	0,87	4,35	2,49	0,390
27. Sept.	Esculent.	„	10	256	0,87	1,24	8,26	2,11	0,820
7. Oct.	„	„	12	449	1,88	1,56	8,21	3,44	0,760
11. Nov.	Fusca	„	12	624	1,13	1,88	7,52	3,01	0,482

Ueber die Vertheilung des Glykogenes bei hungernden Säugethieren habe ich[2]) eine Versuchsreihe veröffentlicht.

Die folgende Tabelle ergibt eine Uebersicht der erhaltenen Werthe.

Uebersicht über den als Zucker berechneten Glykogengehalt eines Hundes, der 28 Tage keine Nahrung erhielt und am 28. Tage 33,6 kg wog.

Name des Organes	Gewicht des Organes in g	Im Organe enthaltenes Glykogen als Zucker berechnet in g	Procentgehalt des Organes an Glykogen als Zucker berechnet in g	Auf 100 g Glykogen kommen
Leber	507	24,260	4,785	46,2
Muskeln	13130	20,750	0.158	39.5
Knochen mit zugehörigen Weichtheilen	—	5,898	—	11,2
Fell.	5100	1,402	0,027	2,7
Blut	2083	0,194	0,009	0,36
Eingeweide	2693	Spuren	Spuren	—
Summe	23513	52,504	—	—

Hier bei dem Hungerthier kommt also auf 1 kg Thier nur 1,5 g Glykogen, während auf 1 kg neugeborenen Kindes oder des Frosches am Ende des Winterschlafes ungefähr 10 g zu rechnen sind.

1) J. Athanasiu, Pflüger's Archiv Bd. 74 S. 566. 1899.
2) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 91 S. 121. 1902.

Ich gebe endlich noch zwei aus einer Arbeit B. Schöndorff's[1]) entnommene Tabellen über die quantitativen Beziehungen des Glykogenes zu den einzelnen Organen. Die Hunde waren vor der Tödtung reichlich mit Kohlehydraten und Fleisch mehrere Tage gefüttert worden.

Procentiger Glykogengehalt der Organe:

Organ	Hund I	Hund II	Hund III	Hund IV	Hund V	Hund VI	Hund VII
Blut	0,0046	0,0015	—	—	0,0061	—	—
Leber . . .	4,354	7,6021	18,69	17,096	16,375	9,89	7,297
Muskel . . .	0,7195	0,8778	2,5406	3,233	3,7217	2,526	0,7599
Knochen . .	0,183	0,3925	0,9963	1,3129	1,7635	0,9729	0,2736
Eingeweide .	0,0254	0,0753	1,4674	1,5141	1,7162	1,01	0,2024
Fell	0,3755	0,1999	0,726	0,839	1,5974	0,9151	0,0859
Herz . . .	0,118	0,0995	0,5791	0,7153	1,2073	0,4939	0,231
Gehirn . . .	0,0435	0,2283	0,266	0,227	0,1964	0,254	0,1984

Von 100 g Glykogen sind enthalten in:

Organ	Hund I g	Hund II g	Hund III g	Hund IV g	Hund V g	Hund VI g	Hund VII g	Mittelwerthe
Blut . . .	0,035	0,01	—	—	0,0009	—	—	0,015
Leber . .	20,09	26,37	53,54	56,74	38,53	21,95	48,54	37,97
Muskel . .	62,55	58,31	31,22	28,998	38,93	53,76	35,83	44,23
Knochen .	5,36	10,32	6,81	7,29	12,88	11,30	10,77	9.25
Eingeweide	0,38	1,1	5,21	4,31	5,32	7,30	3,03	3,81
Fell . . .	11,38	3,76	3,00	2,48	4,01	5,38	1,42	4,49
Herz . .	0,17	0,08	0,14	0,12	0,28	0,18	0,19	0,17
Gehirn . .	0,039	0,059	0,07	0,05	0,05	0,13	0,23	0,09

Viertes Capitel.

Ursprung des Glykogenes.

Begründung unseres Standpunktes.

Es besteht eine allgemeine Uebereinstimmung darüber, dass das Glykogen im thierischen Organismus auf synthetischem Wege entsteht. Weil die synthetischen Vorgänge im Körper der Thiere eine

1) B. Schöndorff, Pflüger's Archiv Bd. 99 S. 221. 1903.

ganz hervorragende Bedeutung beanspruchen, hat man zur Lösung dieser Frage ausserordentlich zahlreiche Untersuchungen angestellt. Viele Forscher sind heute der Ansicht, dass die Leber nicht bloss aus Zucker, sondern auch aus Eiweiss, Fett und anderen Stoffen Glykogen zu schaffen vermöge. Wenn es wahr wäre, dass die Leber aus den verschiedensten Molekülen, deren Atomgruppen gar keine Verwandtschaft mit dem Glykogen haben, trotzdem immer dasselbe Glykogen aufzubauen vermöchte, so müsste man der Leber fast räthselhaft synthetische Fähigkeiten zuerkennen.

Noch vor wenigen Decennien schien es, als sei diese Annahme nothwendig, weil nicht bloss Zucker, sondern auch Eiweiss als Muttersubstanzen des Glykogenes angenommen werden mussten. Denn ich zeigte[1]), dass kein Spaltungsproduct der Eiweissstoffe auf einen Gehalt an Kohlehydrat im Eiweissmoleküle hinweist, und dass Tollens aus Glykosiden und allen echten Kohlehydraten, nicht aber aus Eiweiss Lävulinsäure erhalten habe. Auch heute noch scheint es, dass zum Wesen eines Eiweissmoleküles ein Gehalt an Kohlehydrat nicht gehört.

Durch die bahnbrechenden Entdeckungen F. W. Pavy's[2]) hat sich nun aber herausgestellt, dass viele Stoffe, welche man bisher für echte Eiweissstoffe gehalten hat, Verbindungen von Zucker, ja, von Polyglykosen mit Eiweiss darstellen. Diese Verbindungen zerfallen durch Hydrolyse in Zucker einerseits und Eiweiss andererseits.

Man muss also jetzt die Frage stellen, ob diejenigen Fälle, welche zu beweisen schienen, dass Glykogen aus Eiweiss entstehen könne, nicht daraus erklärbar werden, dass ein Glykoproteïn gefüttert wurde, dessen Zuckergehalt die Entstehung des Glykogenes verständlich machen würde.

Auf Grund mangelhafter Methoden und falscher Versuchsanordnungen ist der heutige Zustand unermesslicher Verwirrung entstanden, dessen Ergebniss bei Vielen in dem Glauben gipfelt, dass so ziemlich jede kohlenstoffhaltige Substanz von der Leber zu Glykogen verarbeitet werden kann.

Es gilt Klarheit zu schaffen in diesem dunklen Gebiete. Das kann nur geschehen, indem wir die Beweisstücke für angebliche Muttersubstanzen des Glykogenes auf das Allergewissenhafteste zergliedern.

---

1) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 42 S. 144. 1888.
2) F. W. Pavy, The Physiology of the Carbohydrates. London 1894.

Ich habe die Hoffnung, zu beweisen, dass kein Grund vorliegt, der Leberzelle so räthselhafte synthetische Fähigkeiten zuzuschreiben. Weil in dem Thierkörper sehr grosse Vorräthe von Kohlehydraten aufgehäuft sind, ist man nicht berechtigt, den im Diabetes ausgeschiedenen Zucker aus einer anderen Quelle als jenen Vorräthen abzuleiten. Erst wenn es gelingt, nachzuweisen, dass diese Vorräthe nicht genügen, muss nach der unbekannten neuen Quelle gesucht werden.

Als der berühmte Chemiker Berzelius den Satz aussprach, dass die künstliche Darstellung der von dem Lebensprozess in Pflanzen und Thieren erzeugten Stoffe niemals gelingen werde, war die Wissenschaft noch nicht weit genug vorgeschritten, den grossen Irrthum zu widerlegen. Dasselbe gilt für viele Streitfragen der gegenwärtigen Zeit. Leider haben sich die Streitenden oft gar nicht klar gemacht, dass die **strenge** Lösung der von ihnen behandelten Aufgabe bei dem augenblicklichen Entwicklungszustand der Wissenschaft noch nicht möglich ist.

Die Frage, welche uns jetzt beschäftigen soll, gehört hierher. Aus welchem Nahrungsstoff entsteht das Glykogen? Das soll beantwortet werden.

Da tritt uns dann sofort die Lehre entgegen, dass mit der Nahrung dem Organismus zugeführte Stoffe, z. B. Harnstoff oder Ammoniak, aus denen sicher kein Glykogen entstehen kann, dennoch eine erhebliche Vermehrung des Glykogenes der Leber angeblich erzeugen. Diese sonderbare Erscheinung lässt sich auf verschiedene Weise erklären. Man kann sich denken, dass die Leberzellen, durch deren Arbeit das Glykogen aus unbekannter Substanz entsteht, durch das eingeführte Ammoniak gereizt werden zu grösserer Arbeit. — Man kann aber auch daran denken, dass in der Leber nicht bloss fortwährend Glykogen neu erzeugt, sondern auch verbraucht wird; der augenblickliche Gehalt an Glykogen wird also abhängen von dem Verhältniss der Erzeugung zum Verbrauch. Nimmt man nun an, dass das mit der Nahrung zugeführte Ammoniak eine Hemmung des Verbrauchs veranlasst, ohne die Arbeit der Erzeugung zu stören, so müsste der Glykogengehalt ebenfalls wachsen. Bei dem vorliegenden Beispiel hat man wenigstens die Gewissheit, dass die Steigerung des Glykogengehaltes im Thierkörper eine nur indirecte Folge der Zufuhr von Stoffen ist, aus denen sicher kein Glykogen entstehen kann.

Es kommen aber auch Fälle vor oder können vorkommen, wo ebenfalls nur eine solche indirecte Wirkung vorliegt, ohne dass wir

berechtigt sind, zu behaupten, dass der eingeführte Stoff kein Glykogen erzeugen könne. Nehmen wir z. B., was später genauer behandelt wird, für einen Augenblick an, dass Eiweissstoffe, welche keine Glykoside sind, kein Glykogen zu bilden vermögen, trotzdem eine Vermehrung des Glykogenes im Körper veranlassen. Wenn wir mit der Nahrung dem Organismus Eiweiss zuführen, so hat dies die nothwendige Folge, dass eine dem Eiweiss isodyname Menge von Fett und Kohlehydrat aus dem Stoffwechsel verdrängt wird. Also Zufuhr von Eiweiss hat eine Ersparniss an Glykogen zur Folge. Wenn aber fortwährend Glykogen in der Leber aus unbekannter Quelle entsteht, muss die Eiweisszufuhr desshalb eine Steigerung des Glykogengehaltes veranlassen, also den Schein erwecken, als ob aus Eiweiss Glykogen entstanden sei. —

Eine Entscheidung, ob ein eingeführter Stoff selbst das Glykogen erzeugt habe, kann also mit Sicherheit nicht aus der Thatsache abgeleitet werden, dass eine Vermehrung des Glykogenes eingetreten ist. Vor der Hand liegt hier nur e i n Weg vor, der zum Ziele führt. Es ist derselbe Weg, den man aus gleichem Grunde eingeschlagen hat, um die Frage zu entscheiden, welches die Muttersubstanzen sind, aus denen die Hippursäure und der Harnstoff entstehen. Die eingeführte Benzoësäure wird als Hippursäure, das eingeführte Ammoniak als Harnstoff mit dem Harne ausgeschieden. Die eingeführte Chlorbenzoësäure und Amidobenzoësäure werden als Chlorhippursäüre und Amidohippursäure, das äthylirte Ammoniak als äthylirter Harnstoff ausgeschieden. — Dieser Weg ist auch für das Glykogen schon betreten worden, aber er hat nicht zum Ziele geführt. Es ist aber sehr möglich, dass er in Zukunft zum Ziele führen wird.

Wenn nun schon die sicher nachgewiesene Vermehrung des Glykogenes im Körper, welche nach Einfuhr einer bestimmten Substanz beobachtet ist, an sich keinen Beweis liefert, so ist zu beachten, dass sogar der s i c h e r e N a c h w e i s d e r V e r m e h r u n g mit den grössten Schwierigkeiten und Unsicherheiten verknüpft ist.

Wenn man ein Thier mit einem bestimmten Stoffe, z. B. Zucker, füttert und dasselbe nach einer bestimmten Zahl von Stunden tödtet und den Gehalt der Leber und Muskeln an Glykogen bestimmt, so weiss man nicht, wieviel Glykogen zur Zeit der Fütterung schon im Körper vorhanden war. Um diese Schwierigkeit zu umgehen, liess man die Thiere vor der Fütterung, mehr oder weniger lange Zeit, hungern, um ihren Körper glykogenfrei zu machen. Das gelingt nun niemals ganz. Das Schlimmste aber liegt darin, dass Thiere

von scheinbar ganz gleicher Organisation unter scheinbar denselben Lebensbedingungen bei gleich langem Hunger einen fast unglaublich verschiedenen und zuweilen gar nicht kleinen Glykogengehalt des Körpers aufweisen. Trotzdem hat man sich häufig genug mit einem einzigen Controllthier begnügt. Das wird durch ein Beispiel am deutlichsten hervortreten.

v. Mering[1]) wollte beweisen, dass Eiweissnahrung eine Vermehrung des Leberglykogenes bei Hunden erzeugt. „Eine grosse „kräftige Dogge erhält nach 21 Hungertagen 4 Tage lang je 4—500 g „gut ausgewaschenes Ochsenfibrin mit je 4 g Fleischextract. Sechs „Stunden nach der letzten Fütterung wurde das Thier getödtet. „Das Körpergewicht betrug 17 520 g, die Leber wog 540 g und „enthielt 16,3 g Glykogen.“ Ein Controllthier von annähernd gleicher Grösse hatte nach 21 Hungertagen 0,48 g Glykogen.

Hätte nun v. Mering als Controllthier meine Dogge gewählt, die ich nicht, wie er, 21, sondern 28 Tage hatte hungern lassen, so würde er in der Leber nicht 0,48 g, sondern 22,5 g Glykogen gefunden haben[2]). Dieser Hund enthielt also in der Leber 47 Mal so viel Glykogen als der Controllhund von v. Mering, obwohl er eine Woche länger gehungert hatte. Bringt man in Anschlag, dass mein Hund noch ein Mal so schwer war wie der von v. Mering, so enthielt doch die Leber meines Hundes 23 Mal so viel Glykogen. Es gibt gewiss Hunde, deren Leber nach gleich lang dauerndem Hunger noch viel reicher an Glykogen ist, als ich dies bei meinem Hunde darthun konnte.

Zur Beurtheilung vieler Versuche ist es also von grosser Wichtigkeit, die Unterschiede im Glykogengehalte zu kennen, die bei Thieren derselben Art unter scheinbar denselben physiologischen Bedingungen vorkommen können.

Sehr lehrreich ist eine systematische Versuchsreihe von Eduard Külz[3]). Die im Käfig gehaltenen Tauben wurden 8 Tage lang täglich 2 Mal sehr reichlich mit Gerste gefüttert. Am achten Tage wurden sie 3½ Stunde nach der letzten Fütterung getödtet.

Die beifolgende Tabelle (S. 187) zeigt das Ergebniss (Külz S. 18):

„Die zu den Versuchen 10 bis 14 benutzten Thiere wurden „6 Tage lang im Käfig sehr reichlich mit Weizen und Brod gefüttert, um alsdann in voller Verdauung getödtet zu werden. Der

1) Pflüger's Archiv Bd. 14 S. 282.

2) Pflüger's Archiv Bd. 91 S. 119.

3) Eduard Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes S. 18. Marburg 1891.

„Glykogengehalt der Leber schwankt zwischen 0,91 und 8,89 %, „also innerhalb weiter Grenzen, obgleich die Thiere aus einem „Schlage stammten und 6 Tage lang derselben Fütterungsweise „unterworfen waren.“

Tabelle VII von E. Külz.

Nr.	Gewicht der Taube zur Zeit der Tödtung in g	Gewicht der Leber	Gehalt der Leber an aschefreiem Glykogen in g	Glykogengehalt der Leber in %
1	390	4,5	0,0464	1,03
2	371	4,7	0,0557	1,19
3	463	5,4	0,0716	1,33
4	362	5,2	0,1113	2,14
5	437	10.5	0,1378	1,31
6	436	6.9	0,1590	2,30
7	361	5,7	0,0874	1,53
8	453	6,3	0,0477	0,76
9	318	6,9	0,0318	0,46
10	288	7,1	0,631	8,89
11	270	6,95	0,063	0,91
12	250	9,2	0,639	6,95
13	367	8,4	0,519	6.18
14	388	5,25	0,130	2,48
15	355	5,15	0,00	0,00
16	291	4,2	0,00	0,00

Wie man leicht sieht, sind die Unterschiede ganz ungeheuer gross.

Es ist desshalb unzweifelhalft, dass die Benutzung von Controllthieren nur auf einer sehr breiten Erfahrung begründet werden kann, welche einen Einblick in die Grösse der Schwankungen der Glykogenwerthe ermöglicht. Dieser Nothwendigkeit ist in vielen Untersuchungen keine Rechnung getragen.

Es bleibt aber noch eine merkwürdige Fehlerhaftigkeit bei nicht wenigen Versuchen zu betrachten. Nach Fütterung eines bestimmten Stoffes wird das Thier getödtet und der Glykogengehalt der Leber bestimmt. Ist er ein wenig grösser als der des Controllthieres, so wird häufig daraus gefolgert, dass der gefütterte Stoff das Glykogen erzeugt habe. Ob aber vielleicht das Glykogen in dem übrigen Körper, der ungefähr ebenso viel oder mehr Glykogen als die Leber enthält, abgenommen hat, weil es nach der Leber ausgewandert ist, wird nicht beachtet. Alle solche Versuche, bei denen nur das Leberglykogen, nicht aber das Glykogen des ganzen Körpers bestimmt wurde, können als beweisend nicht zugelassen werden.

Nachdem ich die Unsicherheit unseres Urtheils für die Frage nach dem Ursprunge des Glykogenes bewiesen habe, wollen wir die obersten sich uns darbietenden Aufgaben zuerst behandeln, d. h. die Kohlehydrate, das Eiweiss, die Fette als mögliche Muttersubstanz des Glykogenes. Wir werden die als Beweise beigebrachten Thatsachen prüfen und den Grad der Wahrscheinlichkeit der daraus gezogenen Schlussfolgerungen feststellen.

Ueber die Entstehung des Glykogenes aus Kohlehydraten.

Claude Bernard hatte gefunden, dass die Leber dauernd Zucker zu erzeugen vermag, wenn die zur Untersuchung benutzten Hunde Monate lang nur Fleisch als Nahrung erhielten. Da er weder Zucker noch eine andere Substanz, die Zucker liefern konnte, in dem Fleische nachzuweisen im Stande war, schloss er, dass der Zucker aus Eiweiss entstehe. Nachdem Figuier zuerst einen nicht genügend begründeten Angriff auf Bernard's Lehre gemacht hatte, trat durch die Entdeckungen Sanson's die ganze Frage in ein neues Licht. Denn Sanson[1]) bewies nicht bloss das Vorkommen des Glykogenes im Fleische, sondern auch in anderen Theilen des Organismus. Er sagt: „que la ptyaline fait passer d'abord les principes amyloides „à l'état de dextrine, puis à celui de glycose". — — „Une grande „partie de ces mêmes principes est absorbée par le système veineux „abdominal à l'état de dextrine, laquelle va ensuite accomplir sa „métamorphose complète dans la trame des tissus où elle est portée „par la circulation." — „Les faits prouvent, que la dextrine du sang „a sa source chez les animaux herbivores dans l'action de la ptyaline „sur les principes amyloides des aliments et chez les carnivores dans „la viande, dont ils se nourissent." — „Enfin que le foie ne sécrète „dans aucun cas ni sucre ni matière glycogène et qu'il se borne à „servir, comme la trame de tous les autres organes à établir le contact „de la dextrine avec la diastase, lequel contact est seulement ici „plus prolongé, en raison du ralentissement de la circulation dans „le tissu hépatique." [2])

Wenn man das Richtige und Wesentliche aus diesen Anschauungen Sanson's herausschält, so liegt es in dem Satz: die

---

1) Sanson, Compt. rend. t. 44 p. 1159. 1857. — T. 44 p. 1323. — T. 45, Juillet 27. — T. 46, Sept. 7.

2) Compt. rend. t. 44 p. 1323—1325. 1857. — Bestätigungen lieferten Rouget, Journ. de la Physiol. t. 2 p. 83, und Colin, Compt. rend. t. 49 p. 981. 1859.

Kohlehydrate des Organismus stammen aus den Kohlehydraten der Nahrung.

Für das Glykogen der Leber ist dieser Satz zuerst von F. W. Pavy[1]) durch sehr wichtige Versuche fast zur Gewissheit erhoben worden. Die Entdeckung wurde genauer veröffentlicht 1860 in den Phil. Transactions. Ein Referat der Untersuchung findet sich in Pavy's Werk: The Physiology of the Carbohydrates von 1894 p. 113 ff. Als Grundlage für die Beurtheilung wurden 11 gesunde Hunde nur mit animalischer Nahrung gefüttert, getödtet und das Verhältniss des Gewichts der Leber zum Gewicht des Körpers bestimmt. Es ergab sich = 1 : 30; Leber = 3,3 % des Körpergewichts, schwankend von 1 : 33 bis 1 : 21.

Im Mittel enthielt die Leber 7,19 % Rohglykogen.

Als fünf Hunde mit vegetabilischer Nahrung, die reich an Kohlehydraten war, gefüttert wurden, ergab sich das Verhältniss:

1 : 15, oder die Leber war = 6,6 % des Körpergewichts.

Das Verhältniss schwankte von

1 : 10,5 bis 1 : 22,5.

Es kamen also Fälle vor, wo das Lebergewicht die ungeheure Höhe von fast 1/10 des Körpergewichts erreichte.

Der mittlere Gehalt an Rohglykogen betrug 17,23 %.

Die Versuche wurden von F. W. Pavy noch in der Weise wiederholt, dass er ein Gemenge animalischer Nahrung gab, der Zucker zugesetzt wurde. Das Ergebniss stimmte im Wesentlichen mit dem angegebenen überein.

Wie wir bereits im vorigen Capitel darlegten, ist die Vergrösserung der Leber wesentlich durch eine Vergrösserung der einzelnen Leberzellen bedingt, also nicht durch eine Vermehrung ihrer Zahl.

F. W. Pavy beschreibt die Leber der Hunde, welche mit animalischer Nahrung gefüttert worden waren, als von dunkler Farbe und so fester Consistenz, dass sie beträchtlichen Druck zwischen den Fingern aushält, ohne einzureissen. Nach Zufuhr von Zucker aber erschien die Leber blass, etwas rosig gefärbt und so weich, dass sie bei geringem Druck zerreisst. Sie ist wie geschwollen und schlaff. — Diese auf die Consistenz der Leber bezüglichen Angaben kann ich aus eigener Erfahrung bestätigen. —

---

1) F. W. Pavy, Phil. Trans. for 1860 p. 579. — Pavy, Researches of the nature and treatment of Diabetes. London 1862.

F. W. Pavy[1]) wiederholte diese Versuche an Kaninchen, indem er Hungerthiere mit solchen verglich, welche Stärke und Zucker als Nahrung erhielten. Die Ergebnisse sind im Wesentlichen dieselben wie die bei den Hunden erhaltenen.

Dass durch diese Versuche die Vermehrung des Glykogenes der Leber durch die Zufuhr von Kohlehydraten in der Nahrung bewiesen ist, kann nicht bestritten werden, wohl aber, dass das Glykogen aus dem Kohlehydrat der Nahrung entstand.

Da F. W. Pavy's ursprüngliche Zahlen sich nicht auf reines, sondern rohes, d. h. mehr oder weniger verunreinigtes Glykogen beziehen, ist es wichtig, hervorzuheben, dass er dies durch spätere Untersuchungen gut gemacht und für Hunde den Glykogengehalt der Leber nach Fütterung mit Kohlehydraten auf 12 bis 12,6 % festgestellt hat. Der Werth ist gesichert, weil F. W. Pavy das Glykogen invertirte[2]) und den Zucker bestimmte. Die spätere Forschung hat das Wesentliche bestätigt, d. h. dass maximale Werthe des Glykogengehaltes der Leber durch Zufuhr von Zucker in der Nahrung beobachtet werden. So berichtet Tscherinoff[3]) für die Leber von Hühnern einen Gehalt an Glykogen bis 14,7 % nach Fütterung von Rohrzucker und Traubenzucker; Salomon[4]) für die Leber des Kaninchens von 1300 g. 8 g Glykogen nach Fütterung mit Kartoffeln und Rohrzucker; Erwin Voit[5]) für die Leber der Gans 10,51 % nach Fütterung von Reis; Hergenhahn[6]) für die Leber von Hühnern bis 11,8 % Glykogen nach Fütterung von Rohrzucker; Prausnitz[7]) ebenso für die Leber von Hühnern bis 7,8 % Glykogen nach Fütterung von Rohrzucker; Eduard Külz[8]) für die Leber von Hühnern bis 10 % Glykogen nach Fütterung mit Zucker; J. Otto[9]) für die Leber von Hühnern 15,3 % Glykogen, für Kaninchen 16,85 %.

Dass also nach Zufuhr von Kohlehydraten in dem Körper von Thieren, die vorher nur ganz geringe Mengen von Kohlehydraten enthielten, erstaunlich grosse Anhäufungen von Glykogen erhalten werden, ist ganz unzweifelhaft. Keine andere Nahrung ist auch nur

---

1) F. W. Pavy, The Physiology of the Carbohydrates S. 116 ff.
2) F. W. Pavy, The Physiology of the Carbohydrates 1894 p. 127.
3) Tscherinoff, Virchow's Archiv Bd. 47 S. 113. 1869.
4) Salomon, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1874 S. 740. — Virchow's Archiv Bd. 61 S. 350 u. 364. 1874.
5) Erwin Voit, Zeitschr. f. Biol. Bd. 25 S. 546. 1888.
6) Hergenhahn, Zeitschr. f. Biol. Bd. 27 S. 215. 1890.
7) Prausnitz, Zeitschr. f. Biol. Bd. 26 S. 389. 1890.
8) Eduard Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes S. 104. 1891.
9) C. Voit, Zeitschr. f. Biol. Bd. 28 S. 253. 1891.

entfernt im Stande, so grosse Anhäufungen von Glykogen in der Leber zu erzeugen. Bewiesen ist aber gleichwohl nach den Auffassungen der heutigen Physiologen desshalb nicht, dass das Glykogen aus den zugeführten Kohlehydraten entstanden ist.

Maydl[1]) hob hervor, dafs nach Fütterung von Zuckerarten verschiedener chemischer Konstitution, z. B. von Glykose oder Laevulose, immer dasselbe Glykogen entstehe. Glukose sei eine Aldose und Laevulose eine Ketose, das Glykogen aber eine condensirte Glukose. Es erscheine desshalb richtiger, anzunehmen, dass die Leberzelle das Glykogen aus immer demselben Stoffe, z. B. aus Eiweiss, fortwährend bereite, und dass der mit der Nahrung zugeführte Zucker den Verbrauch des Glykogenes nur verhindere, weil er als leichter oxydirbare Substanz für das letztere eintritt und es schützt. Da nun die Leberzelle fortwährend aus Eiweiss Glykogen erzeugt, welches durch den eingeführten Zucker gespart wird, wächst die Menge des Glykogenes.

Immerhin muss zu Gunsten der Versuche und Auffassung Pavy's betont werden, dass unzweifelhaft jede Vermehrung des Eiweisses in der Nahrung eine annähernd isodyname Menge von Fett und Kohlehydrat aus dem Stoffwechsel verdrängt. Mit anderen Worten heisst dies, dass jede Steigerung der Eiweissnahrung eine Ersparniss an Fett und Kohlehydrat zur Folge hat. Wenn also im Organismus aus irgend einer Substanz Glykogen entsteht, so muss jede Vermehrung des Eiweisses in der Nahrung eine Ersparniss an Glykogen bewirken. Wäre nun gar das Eiweiss selbst der Stoff, aus dem im Organismus das Glykogen entstände, so müsste jede sehr starke Vermehrung der Eiweisszufuhr a fortiori eine maximale Vermehrung des Glykogenes erzeugen. Das ist ja aber gar nicht der Fall. Die maximale Steigerung der Glykogenbildung wird nur durch Kohlehydrate bedingt. Eine Steigerung der Zufuhr der Kohlehydrate in der Nahrung hat zwar auch eine Ersparniss an Eiweiss zur Folge, doch ist diese sehr klein im Verhältniss zu der Ersparniss, welche vermehrte Eiweisszufuhr umgekehrt auf die Kohlehydrate ausübt.

Es ist also nicht gerechtfertigt, die grosse Zunahme des Glykogenes im Körper nach Zufuhr von Kohlehydraten abzuleiten aus der Ersparniss, die diese Zufuhr bedingt, da die Zufuhr von Eiweiss, welches viel grössere Ersparniss der Kohlehydrate bedingt, nur eine zweifelhafte, vielleicht gar keine Steigerung des Glykogenbestandes veranlasst. Das soll später bewiesen werden.

---

1) Maydl, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 3 S. 186. 1889.

Die Versuche von F. W. Pavy sind also nicht wohl anders zu deuten, als er es gethan hat, wenn man nicht zu ganz unwahrscheinlichen Hypothesen sich versteigen will.

Die Versuche von Dr. Jacob Otto und anderen Schülern Voit's.

Eine Untersuchung, welche die Entstehung des Glykogenes aus Kohlehydraten zum Ziele hatte, mit besonderer Berücksichtigung der Frage, ob das Glykogen aus dem Eiweiss entstanden sein kann, verdanken wir Dr. Jacob Otto aus Christiania. Derselbe arbeitete im Münchener physiologischen Laboratorium vom Jahre 1885 bis 1887. Da er noch vor Vollendung seiner Untersuchungen am 1. Juni 1888 an einem Lungenleiden gestorben ist, hat Carl Voit[1]) die Ergebnisse Otto's veröffentlicht und die nothwendigen Erklärungen gegeben.

Der Gedankengang, welcher dem Plane Voit's zu Grunde liegt, ist folgender. Er sagt sich: Wenn ein Thier mit Zucker gefüttert wird und dann eine Vermehrung des Glykogenes in der Leber eintritt, so ist das Glykogen entweder aus dem Zucker oder aus dem im Körper vorhandenen Eiweiss gebildet worden. Dass das Glykogen auch aus Fett möglicher Weise hervorgegangen sein könnte, wird als undenkbar nicht in Betracht gezogen. Namhafte Kliniker sind aber heute dieser Ansicht. Wir wollen vorläufig Voit's das Fett betreffende Voraussetzung zugeben, weil wir später die Berechtigung dieser Voraussetzung eingehend behandeln müssen.

Ist Eiweiss die Muttersubstanz des Glykogenes, so ist zu beachten, dass es leicht ist, die Menge von Eiweiss zu bestimmen, die sich in einem Thiere während eines bestimmten Zeitraumes im Organismus zersetzt hat. Man findet also durch Rechnung, wieviel Kohlenstoff in dem zersetzten Eiweiss enthalten war. Zieht man von diesem Gesammtkohlenstoff des zersetzten Eiweisses denjenigen Kohlenstoff ab, der in Harn und Koth ausgeschieden wurde, also sicher nicht im Leberglykogen enthalten sein kann, so findet man die Kohlenstoffmenge, welche möglicher Weise zur Glykogenbildung beigetragen haben könnte. Dass die ganze Menge in Betracht kommen kann, ist undenkbar. Wenn sich nun herausstellt, dass der gesammte Kohlenstoff des zersetzten Eiweisses (selbstverständlich nach Abzug des Kohlenstoffs der Excrete) nicht genügt, um die durch Zuckerzufuhr erzeugte grosse Glykogenmenge zu erklären, ist

1) Carl Voit, Zeitschr. f. Biol. Bd. 28 S. 243. 1891.

um so sicherer bewiesen, dass nicht das Eiweiss, sondern der Zucker die Muttersubstanz des Glykogenes gewesen sein muss.

Das Verfahren war nun folgendes: Durch Hungern glykogenarm gemachte Kaninchen und Hühner erhielten grosse Mengen von Zucker und wurden 8 Stunden später getödtet.

Dann wurde das Glykogen in der Leber und gesondert hiervon das im übrigen Körper bestimmt. Ausserdem berechnete Otto aus dem in den 8 Stunden ausgeschiedenen Stickstoff der Excrete die Menge des während dieser Zeit zersetzten Eiweisses und hieraus die maximale Menge des daraus möglicher Weise entstandenen Glykogenes.

Zur Beurtheilung der Ausführung der Versuche macht C. Voit folgende nähere Angaben.

Um die Stickstoffausscheidung zu bestimmen, wurden die Hühner in einem Netz so aufgehängt, dass die während der 8 Stunden entleerten Excremente in einer Schaale genau gesammelt werden konnten; dieselben sowie der bei der Section erhaltene Darminhalt wurden dann getrocknet und darin der Stickstoff nach der Methode von Will-Varrentrapp bestimmt. Die Kaninchen wurden unmittelbar vor Einspritzung der Zuckerlösung katheterisirt; dann wurde der während der Versuchszeit abgesonderte Harn gesammelt und zuletzt vor der Tödtung abermals der Katheter angelegt, so dass die ganze Harnmenge von der Einspritzung des Zuckers an bis zum Tode des Thieres gewonnen wurde. Die Stickstoffbestimmung im Harn der Kaninchen wurde nach der Methode Schneider-Seegen ausgeführt.

C. Voit zeigt nun, wie die Berechnung ausgeführt ist. Auf einige Ungenauigkeiten, die hier keinen wesentlichen Fehler machen, will ich nicht eingehen.

„Man kann nun zusehen," sagt C. Voit, „wieviel aus dem in „acht Stunden zersetzten Eiweiss im Maximum Glykogen hervor„gehen kann. Im Muskeleiweiss treffen auf 1 g Stickstoff 3,295 g „Kohlenstoff. Im Hungerharn des Kaninchens nach Rubner auf „1 g Stickstoff 0,7956 g Kohlenstoff. In den Excrementen hungernder „Hühner nach Rubner auf 1 Theil Stickstoff 1,208 Theile Kohlen„stoff."

„Darnach können auf 1 g Stickstoff des zersetzten Eiweisses „beim Kaninchen 2,4994 g Kohlenstoff im Maximum in Glykogen „übergehen = 5,7236 g Glykogen; 1 g Stickstoff entspricht 6,02 g „Eiweiss = 5,7236 g Glykogen, oder aus 1 g Eiweiss können im „Maximum 0,9507 g Glykogen hervorgehen; ferner können

„beim Huhn 2,087 g Kohlenstoff im Maximum in Glykogen über-

„gehen = 4,7792 g; 1 g Stickstoff entsprechen 6,02 g Eiweiss = „4,7792 g Glykogen, oder aus 1 g Eiweiss können im Maximum „0,7940 g Glykogen hervorgehen.“

Bei der Berechnung wird die Annahme gemacht, dass die Leber annähernd ebensoviel Glykogen wie der übrige Körper enthält. Diese Annahme stützt sich auf viele unmittelbare Bestimmungen, welche Otto ausführte, gilt aber sicher nur für seine Versuche, nicht allgemein. Denn er tödtet immer **ganz bestimmte** Zeit (8 Stunden) nach der Fütterung, und er füttert nur **Zucker.**

Um den im Darminhalt und im Harn enthaltenen Zucker zu bestimmen, wurde ein alkoholischer Auszug gemacht, neutralisirt, abgedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und die Lösung auf Zucker untersucht.

Was die Controllthiere Otto's betrifft, so wird darüber berichtet[1]):

„Bei einem kräftigen Hahn von 1327 g Gewicht zeigte sich „nach viertägigem Hunger die 26 g schwere Leber, sowie der übrige „Körper frei von Glykogen.“

„Bei einem Huhn von 1161 g Gewicht war die Leber nach „viertägigem Hunger bis auf unwägbare Spuren glykogenfrei; im „übrigen Körper fanden sich noch 0,0683 g Glykogen vor.“

„Ein Kaninchen von 1718 g Gewicht enthielt nach viertägigem „Hunger in der Leber und im übrigen Körper nur unwägbare „Spuren von Glykogen.“

Das sind alle Controllversuche Otto's. Er beruft sich zwar auf Versuche anderer Forscher, die aber schon desshalb für ihn nicht maassgebend sein können, weil das Glykogen mit anderen Methoden bestimmt wurde. Dass er meist kein Glykogen im Körper der Hungerthiere gefunden hat, liegt daran, dass er das Glykogen nur mit Wasser ausgezogen, also mit Kalilauge nicht aufgeschlossen hat. Das im wässerigen Auszug enthaltene Eiweiss wurde mit dem Brücke'schen Reagens gefällt.

Die Controllthiere enthielten nach Otto so kleine Mengen von Glykogen, dass sie gegen die bei den Fütterungsversuchen beobachteten gar nicht in Betracht kommen.

Ich glaube auch, dass hierdurch der Mangel im analytischen Verfahren in der That ausgeglichen wird, um so mehr, als Otto dieselbe Methode der Glykogengewinnung auch auf die gefütterten Thiere anwandte und trotzdem so grosse Glykogenmengen nachweisen konnte.

---

1) Carl Voit, Zeitschr. f. Biol. Bd. 28 S. 249. 1891.

Die Wichtigkeit des Gegenstandes verlangt ein genauestes Eingehen auf Otto's Versuche.

Otto's Fütterungsversuche mit Traubenzucker.

1 Hahn, 1728 g schwer, erhält nach 5 Hungertagen 50 g nach Soxhlet chemisch rein dargestellter Glukose. Keine Störung der Gesundheit. Das Thier wird nach 7½ Stunden getödtet.

Zuerst wollen wir nun untersuchen, wieviel Glykogen der Hahn nach 5 Hungertagen in seinem Körper noch beherbergen konnte.

Otto[1]) fand bei einem als Controlle benutzten Hahne von 1327 g Gewicht nach 4 Hungertagen gar kein Glykogen mehr im Körper, bei einem Huhne von 1101 g Gewicht nur 0,0683 g Glykogen im ganzen Körper. Wir wollen nach den sehr umfangreichen Untersuchungen von Eduard Külz[2]) uns weiter aufklären, wieviel Glykogen in dem Körper eines Huhnes nach 4 bis 6 Hungertagen noch enthalten sein kann.

Im Versuch 13 und 14 fand E. Külz nach dreitägigem Hunger bei zwei Hühnern von 1161 g und 1807 g Gewicht im ganzen Körper 0,7988 g und 0,6407 g Glykogen; dies macht im Mittel auf 1 kg Anfangsgewicht des Thieres 0,49 g Glykogen. Demnach konnte das Thier von 1,327 kg 0,65 g Gesammtglykogen enthalten.

Ausserdem bringt E. Külz sieben Versuche (Nr. 15, 16, 20, 21, 22, 23, 24 der Tabelle) an Hühnern bei 6 Tage dauerndem Hunger. Der mittlere Gehalt des ganzen Körpers (incl. Leber) betrug 0,836 g Glykogen, bei einem mittleren Körpergewicht der 7 Thiere von 1227 g.

	Gesammtglykogen
Also für 3 Hungertage pro 1 kg Anfangsgewicht	0,490 g
„ „ 6 „ „ 1 „ „	0,681 g
Mittel =	0,585 g

Für 3 Hungertage ist der Gehalt innerhalb der Beobachtungsfehler fast derselbe wie für 6 Hungertage.

Als Maximalwerth ergibt sich nach Külz (Versuch Nr. 24 von Külz mit 6 Hungertagen) pro Kilo Anfangsgewicht 1,605 g Glykogen. Da der Hahn Otto's 1327 g wog, konnte er Restglykogen in maximo enthalten

2,130 g.

Wir wollen diesen maximalen Werth annehmen, um Otto's Beweis grössere Sicherheit zu geben.

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 28 S. 249 u. 253. 1891.

2) Eduard Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes S. 20. Marburg 1891.

Dr. Otto fand nun in der Leber seines Hahnes, welche 35 g wog, nicht weniger als 5,368 g Glykogen = 15,34 %; im Gesammtkörper 4,982 g Glykogen, also im Ganzen den Betrag von

10,35 g Glykogen.

Wieviel würde sich nun aus dem umgesetzten Eiweiss erklären lassen? In den 8,263 g trockner Excremente fand sich 0,724 g Stickstoff, welches aus 4,52 g Eiweiss abgeleitet wird, indem der Stickstoff mit dem Factor 6,25 multiplicirt ist. Weil nun nach Rubner[1]) auf 1 g N in den Excrementen hungernder Hühner 1,208 g Kohlenstoff kommt, so würden 0,875 g C des Kothes von dem Kohlenstoff der verbrauchten 4,52 g Eiweiss abzuziehen sein. 4,52 g des zersetzten Eiweisses enthalten nach der Rechnung von Otto auf 1 g N 3,295 g Kohlenstoff, also 2,385 g Kohlenstoff. Wenn hiervon 0,875 g Kohlenstoff des Kothes abgezogen wird, bleiben 1,51 g Kohlenstoff für Glykogen zur Verfügung. Nimmt man an, dass dieser ganze Kohlenstoff nur Glykogen ($C_6H_{10}O_5$) bildet, so könnten daraus **3,397** g Glykogen erklärt werden. Unabhängig vom zugeführten Zucker ist also zu rechnen 3,397 aus Eiweiss entstandenes + 2,130 Restglykogen = 5,527 g Glykogen. Beobachtet sind aber **10,35** g Glykogen. Also 10,35 — 5,527 = **4,823** g Glykogen können aus Eiweiss nicht entstanden sein.

Ein Einwand muss hier besprochen werden. Die Methode, deren sich Otto zur Bestimmung des Glykogenes bedient hat, war die von Brücke, welche niemals den ganzen Werth des Glykogenes ergibt. Auch die Methode Brücke-Külz ist mit einem oft recht erheblichen Deficit behaftet. Ich habe mit meinen neuen Methoden, die auf der Anwendung sehr starker Kalilauge beruhen, die Werthe von Külz für Hungerhühner nachgeprüft und **keine wesentlich höheren Gehalte des Glykogenes gefunden.** —

Ein anderer Einwand gegen Otto's Versuch soll später besprochen werden.

Für die Beurtheilung der Versuche von Otto ist noch besonders hervorzuheben, dass er nicht bloss das Glykogen der Leber, sondern auch das des ganzen Körpers bestimmt hat. Sehr oft begnügte man sich, nur das Glykogen der Leber zu bestimmen und anzunehmen, dass der übrige Körper ebensoviel Glykogen wie die Leber enthalte, dass also der Glykogengehalt für beide gleichzeitig um gleichviel steige und sinke. Das ist in der That öfter der Fall, aber häufig genug auch nicht. Das ist ein hochbedeutsamer Punkt. Ich will desshalb aus einer sehr umfangreichen Untersuchung von

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 28 S. 252. 1891.

Eduard Külz sämmtliche hierhergehörigen, von ihm ermittelten Werthe seiner grossen Tabelle VIII[1]) zusammenstellen. Es handelt sich um Hühner, die verschieden lange Zeit gehungert haben, und bei denen gesondert der Glykogengehalt der Leber und der gesammten Muskulatur bestimmt worden ist.

(Siehe die Tabelle S. 198.)

Die Tabelle beweist, dass in der Carenz der Hühner von 3 bis 6 und mehr Tagen der Glykogengehalt der Leber um ca. das 20fache durch den des übrigen Körpers übertroffen wird. — Wenn man den Glykogengehalt der Leber des Pferdes und den der Muskeln untersucht, ergibt sich, dass sehr oft sogar der Procentgehalt in der Leber kleiner ist als im Fleisch; also übertrifft auch hier der Gehalt der Muskeln den der Leber ganz ungeheuer. Es ist aber gewiss, dass ebenso bei reichster Ernährung zuweilen das Körperglykogen das der Leber erheblich übertrifft. Es kommt aber auch vor, und zwar bei reicher Ernährung mit Kohlehydraten nach längerem Hunger, dass der Gehalt der Leber an Glykogen den des ganzen übrigen Körpers übertrifft.

Es wird angemessen sein, noch zu analysiren Dr. Otto's

Versuch II. Ein Kaninchen von 2320 g Gewicht erhielt nach 4 Hungertagen 80 g Traubenzucker. Keine Störung der Gesundheit. Tödtung nach $8^1/_2$ Stunden.

Wieviel Glykogen kann das Thier nun in maximo enthalten? Auch hier müssen wir als Controlle auf die Versuche von E. Külz[2]) uns beziehen.

Otto liess ein Controllkaninchen von 1718 g auch 4 Tage hungern. Es soll in der Leber und im Körper nur unwägbare Spuren enthalten haben[3]). Für je 6 Hungertage von 13 Kaninchen ergab sich nach Külz per Kilo Anfangsgewicht des Thieres 0,123 g Glykogen in der Leber. Als Maximum ist beobachtet 0,186 g Glykogen pro Kilo Anfangsgewicht. Da das Gewicht des von Otto benutzten Kaninchens 2320 g, so könnte seine Leber 0,431 g Glykogen enthalten. Dieses Fehlen des Glykogenes im Controllthier nach 4 Hungertagen ist, wie ich gezeigt habe, in so grossem Widerspruch mit den zahlreichen Analysen von Külz, dass dieses von Otto benutzte Kaninchen einen Ausnahmezustand bezeugt und desshalb als Controlle keine Sicherheit bietet. Wendet man sich, um

---

1) Eduard Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes S. 20. Marburg 1891.

2) Eduard Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes S. 32. Marburg 1891.

3) C. Voit, Zeitschr. f. Biol. Bd. 28 S. 249.

Tabelle nach Eduard Külz, um den Glykogengehalt zu zeigen, der bei hungernden Hühnern zu derselben Zeit in der Leber und den Muskeln vorkommt.

Nummer des Huhnes	Anfangs-gewicht des Thieres in g	Endgewicht des Thieres in g	Dauer der Carenz	Leber		Gehalt beider Körperhälften an aschefreiem Glykogen in g	Glykogengehalt des ganzen Thieres am Ende der Carenz in g
				Gewicht der Leber in g	Gehalt der Leber an aschefreiem Glykogen in g		
13	1161	1035	3 Tage	13,8	0,0000	0,7988	0,7988
14	1807	1618	3 Tage	24,0	0,0427	0,5980	0,6407
15	1112	792	6 Tage	16,0	0,000	0,7010	0,7010
16	1068	948	6 Tage	10,4	0,026	0,5173	0,5433
20	1029	798	6 Tage	18,5	0,000	0,0425	0,0425
21	1415	1172	6 Tage	17,0	0,0106	0,3226	0,3332
22	1534	1368	6 Tage	16,0	0,1314	1,2625	1,3939
23	1337	1216	6 Tage	12,6	0,1193	0,9595	1,0788
24	1097	1055	6 Tage	14,0	0,0596	1,7011	1,7607
27	1020	792	7 Tage	12,5	0,000	0,3075	0,3075
28	1268	1091	7 Tage	14,0	0,1130	1,7006	1,8136
31	1342	1085	8 Tage	16,5	0,000	0,5368	0,5368
32	1110	857	10 Tage	13,0	0,000	0,5191	0,5191
				Summa =	0,503	9,967	

eine ungefähre Controlle zu schaffen, an die Versuche von E. Külz, so hat derselbe leider bei den hungernden Kaninchen nur den Glykogengehalt der Leber, nicht aber den des Gesammtkörpers bestimmt. Es bleibt also eine Unsicherheit für die Beurtheilung des Gesammtglykogenes des Controllthieres. Wir müssen desshalb uns mit dem Leberglykogen begnügen und uns rechtfertigen durch die Thatsache, dass nach den Versuchen Otto's bei Fütterung von Zucker das Wachsen des Leberglykogenes mit einem Wachsen des Körperglykogenes sich verknüpft.

Auf Grund von E. Külz's Versuchen konnte, wie bewiesen, die Leber noch Restglykogen enthalten haben 0,431 g.

Otto fand aber in der Leber		9,269
im übrigen Körper		8,972
	Summa = +	18,241
Aus Eiweiss möglich 4,8	—	4,8
Aus Zucker entstanden		13,441 — x (0,431).

Das x ist zwar unbekannt. Die Wahrscheinlichkeit spricht aber dafür, dass die Differenz positiv ist.

Otto's Versuche mit Rohrzucker.

Der Rohrzucker erzeugte bei Hühnern und Kaninchen zum Theil sehr heftige Diarrhoën, so dass nur einige Versuche gelangen.

Nur bei einem Hahn von 1653 g Gewicht traten, obwohl er nach 4 Hungertagen 60 g Rohrzucker erhielt, keine Störungen auf. Die 37 g schwere Leber enthielt 4,940 g (13,35 %), der übrige Körper 4,255 g Glykogen; also

Gesammtglykogen	= 9,195 g	
Erklärbar aus umgesetztem Eiweiss	= 2,572	
Präexistirend (1 kg = 1,605 g) .	= 2,653	(Maximalwerth)
	5,225	
Ab	5,225 g	
Aus Rohrzucker entstanden	= 3,970 g	Glykogen.

Die Versuche an Kaninchen sind nicht beweisend, weil der Gehalt an Gesammtglykogen im Körper des Controllthieres nach 4 Hungertagen nicht mit hinreichender Gewissheit bekannt ist.

Die wichtigen Ergebnisse der Arbeiten von Dr. Jacob G. Otto fanden eine willkommene Bestätigung durch Untersuchungen, welche E. Hergenhahn im Jahre 1888 im Laboratorium von Professor Eduard Külz in Marburg a. d. L. durchgeführt hat. Während Dr. Otto nur die Methode Brücke's zur Gewinnung des Glykogenes in Anwendung zog, d. h. die Extraction der Organe mit siedendem

Wasser, bediente sich Hergenhahn der Külz'schen Methode, bei welcher die Organe durch verdünnte Kalilauge in Lösung übergeführt werden. Hergenhahn[1]) bestimmte bei Hühnern wie Otto nicht bloss in der Leber, sondern auch in dem übrigen Körper den Gehalt an Glykogen. Er fand, dass in den sieben Controllversuchen am Ende von sechs Hungertagen im **höchsten** Fall (Versuch 7) der Glykogengehalt des ganzen Körpers betrug pro Kilogramm Endgewicht des Huhnes

1,659 g.

Dieser Gehalt stieg nach Fütterung von 30 g Rohrzucker auf 5 bis 8 g Glykogen, wenn man das Thier 20 Stunden nach Zufuhr des Zuckers tödtet und analysirt.

Nun kann nach Otto im äussersten Falle bei Fütterung mit Rohrzucker aus dem zersetzten Eiweiss entstehen in 8 Stunden

2,14 g Glykogen,

also in 20 Stunden

5,35 g.

Gebildet wurden aber

5 bis 8 g Glykogen.

Hierdurch erhält die Untersuchung von J. Otto eine Bestätigung.

Otto's Versuche mit Laevulose.

Ein Hahn von 1627 g Gewicht erhielt nach 4 Hungertagen 130 ccm Laevuloselösung mit 54,8 g Laevulose in den Magen gespritzt. Keine Störung! Tödtung nach 8 Stunden. Die 38 g schwere Leber gab 3,9922 g Glykogen = 10,5 %; der übrige Körper = 3,5618 g. Also im Ganzen erhalten **7,554** g Glykogen.

Aus umgesetztem Eiweiss erklärbar	= 3,294 g Glykogen
Präexistirend (à Kilogr. 1,605 [Maximalwerth])	= 2,611 g "
Nicht aus Zucker ableitbar . . Summa	= 5,905 g Glykogen
Also im Ganzen erhalten	= 7,554 g "
Aus Zucker abzuleiten	= 1,649 g Glykogen.

Man muss eben in Betracht ziehen, dass die Abzüge von dem beobachteten Glykogen grösstentheils sicher unberechtigt sind, und dass trotzdem ein positives Ergebniss übrig bleibt.

---

1) Hergenhahn, Zeitschr. f. Biol. Bd. 27 S. 218 ff. 1890.

Können Rohrzucker, Traubenzucker, Laevulose als solche von der Leber zu Glykogen verarbeitet werden, oder bedürfen sie hierzu einer vorbereitenden Veränderung?

Die Versuche Otto's haben den Beweis geliefert, dass Rohrzucker, Dextrose und Laevulose das Material sind, aus denen die Leber das Glykogen herstellt. Das Verständniss dieser Arbeit wird wesentlich gefördert, wenn wir untersuchen, ob und welche Verwandlungen diese Zucker in den Verdauungswerkzeugen und nach ihrer Resorption im Blute erfahren, ehe sie an die Leber herantreten.

Was zuerst den Rohrzucker betrifft, so zerfällt er durch hydrolytische Spaltung im Magen und Darm in Dextrose und Laevulose. Das ist bereits von Claude Bernard[1]) sehr eingehend untersucht und von ihm als Doctorthese bearbeitet. Er erkannte, dass der Rohrzucker in den Verdauungswerkzeugen durch enzymatische Einwirkung in gedachter Weise zerfällt. Zum Nachweise dieser Verwandlung macht er aufmerksam, dass eine Lösung von Rohrzucker mit Kalilauge gekocht nicht gelb wird, die alkalische Kupferlösung nicht reducirt und keine Gährung mit Hefe eingeht. Dextrose und Laevulose verhalten sich mit Rücksicht auf die drei Punkte positiv. Claude Bernard hebt hervor, dass die Glykose die Polarisationsebene des Lichtes um 52° nach rechts, die Laevulose um 106° nach links dreht. Desshalb müsse eine Lösung, welche Rohrzucker enthält, der nach rechts dreht, nach Spaltung desselben umgekehrt nach links drehen. Obwohl der Rohrzucker leicht löslich und absorbirbar ist, geht er doch nicht in das Blut als solches über, wenn man nicht ausserordentlich grosse Mengen von Rohrzucker den Verdauungswerkzeugen zuführt.

Claude Bernard bewies schon in seiner Inauguraldissertation, dass der Rohrzucker, welcher unmittelbar in das Blut durch eine venöse Injection eingeführt oder unter die Haut gespritzt wird, in den Harn übertritt, selbst wenn eine sehr kleine Dosis angewandt wird. Derselbe Rohrzucker verhält sich aber ganz anders, wenn er, ehe es in's Blut übertreten kann, die Einwirkung der Verdauungssäfte erfahren hat. Es findet dann keine Ausscheidung von Zucker durch die Nieren statt. Claude Bernard schliesst daraus, dass der Rohrzucker in den Verdauungswerkzeugen verändert und in „invertirten" Zucker, d. h. in Glykose + Laevulose zu gleichen Theilen, gespalten wurde. Zum Beweise dessen führt er Versuche an, indem er zuerst einem Kaninchen 5 ccm einer Lösung von 2 g

1) Claude Bernard, Leçons sur le Diabète p. 249. 1877.

Rohrzucker unter die Haut spritzt und nach ungefähr einer Stunde den Harn untersucht. Ist nun der Rohrzucker unverändert in den Harn übergetreten, so wird der Harn die Fehling'sche Lösung nicht reduciren. Wenn aber der Harn mit ein wenig Schwefelsäure gekocht wird, muss aus dem Rohrzucker Invertzucker entstehen. Der Harn wird dann nach Neutralisation die Fehling'sche Lösung reduciren. Fände auch jetzt keine Reduction statt, so wäre das ein Beweis, dass kein Rohrzucker in den Harn übergetreten ist. Die ausgeführte Prüfung ergab nun, dass der Harn nicht reducirte, wohl aber, nachdem er mit Schwefelsäure gekocht worden war. Somit war bewiesen, dass der in die thierischen Säfte mit Umgehung der Verdauungswerkzeuge eingeführte Rohrzucker unverändert im Harn erscheint, also nicht verwerthet wurde.

Zur Bestätigung der Richtigkeit der Auffassung wiederholte Claude Bernard nun den Versuch in der Form, dass er statt Rohrzucker 2 g Glykose, in 5 ccm Wasser gelöst, in derselben Weise unter die Haut spritzte. Diesmal trat keine Spur von Zucker in den Harn über. Der Traubenzucker war also vom Organismus verwerthet worden.

Es blieb nun übrig, das Verhalten des Rohrzuckers zu prüfen, wenn er nicht dem Blute oder unter die Haut unmittelbar übergeben wird, sondern durch die Vermittlung der Verdauungswerkzeuge.

Einem Kaninchen wurde eine Lösung von 5 g Rohrzucker in den Magen geflösst. Diesmal trat kein Zucker in den Harn über. Das liegt nicht etwa daran, dass der Zucker nicht resorbirt, sondern dass er verändert wurde. Der Magensaft wirkt kaum auf den Rohrzucker; die Galle, der pankreatische Saft, der Speichel sowie auch das Blut üben keine Wirkung auf den Rohrzucker aus. Wenn Blut mehrere Tage auf Rohrzucker wirkt, findet doch keine Inversion statt. Es wurden weiter geprüft die wässerigen Auszüge der Speicheldrüsen, des Pankreas, der Lymphdrüsen, der Schleimhäute der Mundhöhle, des Oesophagus, des Magens, des Dickdarms, der Harnblase. Sie hatten keine invertirende Wirkung. Anders verhält es sich mit dem Dünndarm in seiner ganzen Ausdehnung vom Pylorus bis zum Caecum. Zunächst hatte der Saft des Dünndarms eine entschieden invertirende Wirkung auf Rohrzucker. Ebenso verwandelt ein Stückchen Schleimheit des Dünndarms oder ein wässeriger Auszug den Rohrzucker in Invertzucker, und zwar sehr geschwind, fast augenblicklich. Schnell reducirt die vorher unwirksame Flüssigkeit die Fehling'sche Lösung, und schnell schlägt die Drehung der Polarisationsebene nach rechts in die nach links um. Auch der

Saft von Thiry'schen Darmfisteln hat nach Cl. Bernard stark den Rohrzucker invertirende Kraft.

Um zu zeigen, dass das invertirende Ferment nicht dem Dickdarm, sondern dem Dünndarme zukommt, injicirte Claude Bernard in abgebundene Schlingen des Dünndarms und des Dickdarms eine Lösung von Rohrzucker, beliess sie einige Zeit darin und untersuchte dann die Veränderung der Lösungen. Es zeigte sich, dass nur die Lösungen, welche in Dünndarmschlingen eingeschlossen worden waren, die stattgehabte Inversion darboten, während im Dickdarm keine Spaltung des Rohrzuckers stattgefunden hatte.

Claude Bernard hebt hervor, dass das invertirende Ferment alle Eigenschaften der bekannten Fermente zeige, in Wasser löslich, durch Alkohol ohne Verlust seiner Eigenschaften fällbar sei, auch in wässeriger, mit Phenol versetzter Lösung aufbewahrt werden könne.

Die Angaben von Claude Bernard haben vielfach Bestätigung gefunden. So von C. G. Lehmann[1]) und v. Becker[2]) mit Rücksicht auf die Inversion im Darm, ebenso Röbner[3]), Leube[4]), H. T. Brown und Heron[5]) sowie E. Bourguelot[6]). Eine dankenswerthe Erweiterung unserer Kenntnisse über die Inversion des Rohrzuckers in den Verdauungswerkzeugen lieferte Dr. Lusk[7]).

Ein Kaninchen von 1897 g wurde $6^1/_2$ Stunden, nachdem ihm 30 g Rohrzucker eingegeben worden waren, getödtet und die einzelnen Abschnitte der Verdauungswerkzeuge auf ihren Gehalt an verschiedenen Zuckerarten untersucht. Zu dem Zweck wurden der Magen, der Dünndarm, der Blinddarm und der Dickdarm abgebunden und der Inhalt derselben alsbald mit Alkohol im Ueberschuss übergossen, öfters umgerührt und nach 12 Stunden die klare, mehr oder weniger braun gefärbte Lösung abfiltrirt und nach sorgfältiger Neutralisation eingedampft. Der Rückstand wurde dann in Wasser gelöst. Ein Theil desselben diente zur Bestimmung der Menge des Invertzuckers nach Allihn's Methode. In einem zweiten Theil wurde durch 0,1 %oige Salzsäure der noch vorhandene Rohrzucker invertirt und abermals die Menge des entstandenen Invertzuckers bestimmt; die Differenz der beiden Analysen ergab die Menge des Rohrzuckers;

---

1) Lehmann, Lehrbuch der physiol. Chemie Bd. 3 S. 255. 1853.

2) v. Becker, Zeitschr. f. wissenschaftl. Zool. Bd. 5 S. 132.

3) Röbner, Disquisitiones de Sacchari Cannae in tractu cibario mutationibus. Dissert. inaug. Breslau 1859.

4) Leube, Centralbl. f. klin. Medicin 1882 Nr. 25.

5) H. T. Brown und Heron, Liebig's Annalen Bd. 204 S. 228. 1880.

6) E. Bourquelot, Journ. de l'anat. et de la physiol. t. 22 p. 161. 1886.

7) C. Voit, Zeitschr. f. Biol. Bd. 28 S. 268. 1891.

ein dritter Theil der wässerigen Zuckerlösung wurde mit Salzsäure von 10 % gekocht, welche alle Laevulose zerstört, so dass nur der Traubenzucker übrig bleibt; die durch die Säure von 10% zerstörte Substanz ist also die bereits vorhandene Laevulose + derjenigen, welche in dem noch nicht invertirten Rohrzucker enthalten war. So fand Lusk folgende Zuckergemenge in den verschiedenen Abschnitten der Verdauungswerkzeuge:

	Rohr-zucker	Trauben-zucker	Laevu-lose	Ge-sammter Invert-zucker	von 100 Theilen Zucker finden sich als			
					Rohr-zucker	Trauben-zucker	Laevu-lose	Invert-zucker
Magen	0,269	1,498	0,858	2,356	10	33	57	90
Dünndarm	0,002	—	—	0,005	24	—	—	76
Blinddarm	0,000	0,846	1,321	2,167	—	61	39	100
Dickdarm	0,000	—	—	0,102	—	—	—	100

Hiernach findet bereits im Magen eine nicht unbedeutende Invertirung des Rohrzuckers statt, und in den übrigen Darmabschnitten ist nur wenig Rohrzucker neben viel Invertzucker vorhanden. Im Blinddarm und Dickdarm ist aller Rohrzucker invertirt.

Eine weitere wesentliche Bestätigung der Angaben von Claude Bernard lieferte Fritz Voit[1]), indem er durch quantitative Analyse nachwies, dass die unter die Haut gespritzte Lösung von Rohrzucker fast vollständig durch den Harn ausgeschieden wird. Die Leber kann also das Disaccharid Saccharose nicht verwerthen, und ebensowenig vermag es ein anderes Organ. Da nun der in der Nahrung zugeführte Rohrzucker eine bedeutende Anhäufung von Glykogen in der Leber erzeugt, kann dieses nur aus dem Invertzucker entstanden sein, welcher im Darm aus dem Rohrzucker entsteht. Dies ist in Uebereinstimmung mit Bernard's Nachweis der Inversion des Rohrzuckers im Darm und der vollkommenen Verwerthung des in das Blut eingespritzten Traubenzuckers im Thierkörper. Bestätigt sind Bernard's Angaben ferner besonders durch die quantitativen Bestimmungen von Fritz Voit, welcher für die Laevulose nachwies, dass eine wässerige Lösung derselben, welche unter die Haut gespritzt wird, nicht im Harne wieder erscheint, also im Körper ihre Verwerthung findet.

1) Fritz Voit, Münch. med. Wochenschr. 1896 S. 717. — Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 58 S. 523. 1897.

Das Ergebniss dieser Untersuchungen ist also: die Leber kann aus Rohrzucker kein Glykogen bereiten, wohl aber aus den Spaltungsproducten des Rohrzuckers, der Dextrose und Laevulose, welche in den Verdauungswerkzeugen entstehen.

Es ist sehr bemerkenswerth, dass Claude Bernard diese Wahrheit bereits in allgemeinster Form klar erkannt hat, da er der Ansicht war, dass der Rohrzucker als solcher für keinen Lebensvorgang der Thiere und Pflanzen verwerthbar ist und in Invertzucker übergeht, wo eine solche Verwerthung stattfinden soll.

Otto's Versuche mit Maltose.

Ein 1772 g schwerer Hahn erhält nach viertägigem Hunger 120 ccm einer Lösung von 60 g Maltose in den Schlund injicirt. Die Maltose war von Prof. Soxhlet chemisch rein dargestellt. Tödtung nach 8 Stunden. Die 39 g schwere Leber enthielt 4,068 g = 10,43 % Glykogen, der übrige Körper = 3,876 g Glykogen, so dass im Ganzen erhalten wurden . . . . 7,944 g

Im Körper des Thieres konnten noch vorhanden sein, weil 1 kg Anfangsgewicht	= 1,605 g	
	= 2,844 g	
Aus Eiweiss möglich	= 2,080 g	
	4,924 g	= 4,924 g
Aus Maltose abzuleiten		= 3,020 g

Kann die Leber die Maltose unmittelbar zu Glykogen verarbeiten, oder muss die Maltose vorher verwandelt werden?

Schon Musculus und v. Mering[1]) hatten gefunden, dass Amylum sowohl wie Glykogen durch Diastase, Speichel und Pankreasferment in Achroodextrin und Maltose gespalten wird; gleichzeitig trat Traubenzucker in geringer Menge auf. H. T. Brown und J. Heron[2]) haben dies bestätigt und erweitert. Sie arbeiteten auch mit Lösungen von Maltose, auf welche sie verschiedene Fermente einwirken liessen. Bei dieser Hydrolyse entstehen ja aus 1 Molekül Maltose 2 Moleküle Traubenzucker. Beide Forscher benutzten die Thatsache, dass mit vorschreitender Verwandlung die Circularpolarisation abnimmt, während die reducirende Wirkung steigt. —

---

1) Musculus und v. Mering, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 2 S. 419. 1878—1879.

2) H. T. Brown u. J. Heron, Liebig's Annalen Bd. 204 S. 228. 1880.

Es wurde ermittelt, dass der pankreatische Saft, besonders aber die Schleimhaut des Dünndarms, sowie Auszüge der Peyer'schen Drüsenhaufen kräftige Spaltung der Maltose bewirken. Nach diesen Forschern ist diese Wirkung des Dünndarms viel mächtiger als die den Rohrzucker invertirende. Bestätigt wurden die Ergebnisse von Brown und Heron durch E. Bourquelot[1]), der noch nachwies. dass nach intravenöser Injection von Maltose im Harn keine Glykose erscheint.

Von Wichtigkeit ist die Frage, ob die vom Darmkanal aus in das Blut resorbirte Maltose hier ein Ferment trifft, welches sie umwandelt. Schon Magendie[2]) wusste, dass das Blut sogar Stärke in Zucker umzuwandeln vermag. Das geschieht sowohl im entleerten Blute, als bei intravenöser Injection. Die Entdeckung ist von Cl. Bernard[3]), Hensen[4]), Schiff[5]), v. Wittich[6]), Seegen[7]), R. Böhm und Hoffmann[8]) und Lépine und Barral[9]) bestätigt.

Röhmann[10]) stellte fest, dass Blut, welches unter völligem Ausschluss von Bakterien aus einer Arterie des Hundes in sterilisirten Stärke- oder Glykogenlösungen aufgefangen wurde, saccharificirend wirkte. M. Bial[11]) zeigte dann unter Röhmann's Leitung, dass unter den Vorsichtsmaassregeln der Asepsis hergestellte Lösungen von Maltose in Blutserum alsbald eine Spaltung derselben ergeben, so dass schliesslich die gesammte Maltose in Traubenzucker übergeht. Bewiesen wurde die Verwandlung dadurch, dass die Circularpolarisation fortwährend ab-, die reducirende Fähigkeit zunahm. Schliesslich wurde ebensoviel Zucker durch die Einwirkung dieses Enzymes (Malto-Glukase) erzielt, als man auch durch Kochen mit Salzsäure erhält. Diese Malto-Glukase ist im Serum des Blutes und der Lymphe, nicht in den Blutkörperchen enthalten.

Wir sehen also, dass durch ein System von Vorrichtungen in

---

1) E. Bourquelot, Journ. de l'anat. et de la physiologie t. 22. p. 161. 1886.

2) Magendie, Compt. rend. t. 23 p. 189. 1846.

3) Cl. Bernard, Compt. rend. t. 41 p. 461.

4) V. Hensen, Virchow's Archiv Bd. 11 S. 397. 1857.

5) M. Schiff, Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber S. 16 Würzburg 1859.

6) v. Wittich, Pflüger's Archiv Bd. 3 S. 339.

7) Seegen, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1887 S. 356.

8) Böhm und Hoffmann, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 10 S. 12.

9) Lépine und Barral, Compt. rend. t. 112 p. 1414. — Compt. rend. t. 113 p. 729 et 1014. 1891.

10) M. Bial, Pflüger's Archiv Bd. 52 S. 139. 1892.

11) M. Bial, Pflüger's Archiv Bd. 52 S. 151.

ausgezeichnetster Weise für die **vollständige** Umwandlung der Stärke in Traubenzucker gesorgt ist. Denn die Stärke ist als Nahrung für Thiere und Menschen das wichtigste Kohlehydrat. Diejenigen Abkömmlinge der Stärke, welche im Darmcanal der Umwandlung in Traubenzucker entgehen und als lösliche Stärke, Dextrine, Maltose resorbirt werden, treffen in dem Blute abermals auf Enzyme (Amylo-Maltase und Malto-Glukase), welche aus ihnen Traubenzucker erzeugen. Dieses Bestreben der Natur, den lebendigen Zellen die Kohlehydrate in der Form des Traubenzuckers darzubieten, spricht sehr dafür, dass auch die Maltose als Disaccharid ebenso wenig wie der Rohrzucker von den Organen als Nahrung benutzt werden kann. Gibt man dies zu, so lehrt ein Versuch von Fritz Voit, wie beträchtlich die Menge der vom Darmcanal in das Blut resorbirten Maltose sein kann und doch vollständig in Traubenzucker übergeführt wird. Dieser Forscher zeigte, dass sehr grosse Mengen von Lösungen der Maltose unter die Haut gespritzt werden können, ähnlich wie Lösungen von Traubenzucker, ohne dass Maltose oder Traubenzucker in den Harn übergehen[1]).

Unsere Untersuchungen haben also bis jetzt gelehrt, dass die aus Rohrzucker, Stärke, Dextrin, Dextrose, Laevulose, Maltose bestehende thierische Nahrung den lebendigen Zellen nach einer stattgehabten Verwandlung geboten wird entweder als Dextrose oder Laevulose. Aus beiden bildet sich dasselbe Glykogen. Das ist nicht so auffallend. Denn sowohl aus Dextrose als aus Laevulose entsteht mit Phenylhydracin dasselbe Glukosazon.

Es bleibt uns jetzt die Untersuchung eines interessanten Kohlehydrates übrig, des Milchzuckers.

Otto's Versuch mit Milchzucker.

Ein Hahn von 2545 g Gewicht erhielt nach 4 Hungertagen zwei Injectionen von je 100 ccm einer 16%igen Lösung von Milchzucker. Keinerlei Störung des Befindens. Tödtung 9 Stunden nach der ersten Einspritzung. Die 61 g schwere Leber gab 0,116 g Glykogen = 0,19 %, der übrige Körper 0,1221 g.

Im Ganzen wurden also erhalten . . . = 0,238 g Glykogen.
Restglykogen möglich (pro Kilogramm 1,605) = 4,085 g „
auf Grund von Versuch 24, Tab. VIII in E. Külz' Beiträgen. S. 20.

Der **Milchzucker** und das **Eiweiss** haben also **kein** Glykogen gebildet.

---

1) Fritz Voit, Münch. med. Wochenschr. 1896 S. 717.

Auch hier sind die Versuche verwerthbar, welche Otto an Kaninchen angestellt hat.

Einem Kaninchen von 2360 g Gewicht werden nach einem Hunger von 4 Tagen drei Mal 100 ccm einer Lösung von 16%igem Milchzucker in den Magen gespritzt, also im Ganzen 48 g Milchzucker. Keinerlei Störung der Gesundheit macht sich bemerkbar. Tödtung 8 Stunden nach der ersten Einspritzung. Die 51 g schwere Leber enthält 0,8678 g Glykogen = 1,7%, der übrige Körper 0,8896 g Glykogen.

Also im Ganzen gefunden . . . . . = 1,7574 g Glykogen.

Weil nach Külz (gemäss Versuch Nr. 6, Tab. XVI, S. 32, Beiträge 1891) in der Leber des Thieres noch vorhanden sein konnte in maximo Restglykogen . . . = 0,4399 g „

und der Gehalt an Restglykogen im übrigen Körper unbekannt ist, bleibt es sehr wohl möglich, dass die Differenz

1,7574 — 0,4399 = 1,3175 g Glykogen

hierdurch gedeckt ist.

Ein 2005 g schweres Kaninchen erhält nach fünf Hungertagen in zwei Dosen je 100 ccm Lösung von 16% Milchzucker, also im Ganzen 32 g Milchzucker. Keinerlei Störung der Gesundheit macht sich bemerkbar. 8½ Stunden nach der ersten Injection Tödtung des Thieres. Die 34 g schwere Leber enthielt 0,1357 g Glykogen = 0,40%; der übrige Körper 0,1268 g.

Also im Ganzen wurden gefunden . . = 0,2625 g Glykogen.

Nach Külz konnten in den Thieren noch enthalten sein und zwar in der Leber = 0,3729 g „

Hier ist also sicher weder aus Milchzucker noch aus Eiweiss Glykogen gebildet.

Dr. Lusk setzte die Versuche von Dr. Otto im Münchener physiologischen Laboratorium fort.

Versuche von Dr. Lusk, Cremer, Kausch und Socin.

Einem Kaninchen von 2913 g Gewicht wurden nach einem Hunger von 5 Tagen 50 g Milchzucker in Lösung in den Magen gespritzt. Tödtung des Thieres nach 8 Stunden. Die 60,2 g schwere Leber enthielt 2,716 g = 3,61% Glykogen. Lusk hat das Glykogen im übrigen Körper nicht bestimmt.

Weil nach E. Külz in der Leber des Kaninchens nach der Hungerzeit von 4 Tagen in maximo noch vorhanden sein kann pro 1 kg Anfangsgewicht 0,1864 g, so konnte die Leber dieses Kaninchens von 2,913 kg Gewicht möglicherweise noch beherbergen

0,543 g Glykogen. Die Leber enthielt 2,716 g Glykogen. Da aber der Gehalt der Muskeln unbekannt ist, fehlt es an einer sicheren Unterlage zum Urtheil.

Aus denselben Gründen sind Cremer's[1]) Fütterungsversuche mit Milchzucker, die er an Kaninchen angestellt hat, nicht zu verwerthen.

Es ist wichtig, hervorzuheben, dass die Richtigkeit der Versuche von Dr. J. Otto von allen späteren Forschern im Wesentlichen bestätigt worden ist.

Kausch und Socin[2]) fütterten Kaninchen mit Milchzucker und erhielten dieselben negativen Ergebnisse wie Otto; dahingegen bei Hunden positive. Max Cremer[3]) berichtet über einen Versuch an einem Hund von 32 kg, der zehn Tage gehungert hatte und dann grosse Mengen von Milchzucker erhielt. Die Leber enthielt 28,698 g Glykogen. Ich habe bei einem ungefähr gleich schweren Hunde, der drei Mal so lange gehungert hatte, in der Leber noch 22,489 g Glykogen gefunden, wesshalb der Versuch keinen Beweis liefert. Cremer gibt dies übrigens aus anderem Grunde zu. Sodann hat E. Weiland[4]) noch einige Versuche mitgetheilt an Hunden, die er mit Milchzucker gefüttert hat. Die Hunde hatten vier Tage gehungert. Die Leber des einen Hundes von 86,09 g enthielt 4,04 g Glykogen, die Leber des anderen Hundes von 160,9 g Gewicht enthielt 8,12 g Glykogen. Weinland ist der Ansicht, dass hierdurch die Bildung des Glykogenes aus Milchzucker beim Hunde bewiesen sei. Das ist aber durchaus nicht der Fall. Hunde, die länger als vier Tage gehungert haben, beherbergen oft noch erhebliche Mengen von Glykogen in der Leber. So berichtete ich[5]) schon von einem Versuche, den ich anstellte, und einem Hunde, der nicht 4, sondern 28 Tage gehungert. Die Leber von 507 g Gewicht enthielt noch 4,436 % Glykogen, im Ganzen also 22,489 g Glykogen.

Da die hydrolytische Spaltung des Milchzuckers zur Entstehung von Dextrose und Galaktose führt, so wird es jetzt unsere Aufgabe sein, Versuche mit Galaktose anzustellen.

---

1) Max Cremer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 29 S. 520. 1892.

2) Kausch und Socin, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 31 S. 398. 1893.

3) M. Cremer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 29 S. 484. 1892.

4) Ernst Weinland, Beiträge zur Frage nach dem Verhalten des Milchzuckers im Körper, besonders im Darm. S. 35. München 1899.

5) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 91 S. 121. 1901.

Otto's Versuch mit Galaktose.

Einem Hahn von 1918 g Gewicht wurden nach 4 Tage Hunger 120 ccm Lösung mit 55 g Galaktose injicirt. Keine Störung. Tödtung nach acht Stunden. Die Leber enthielt 0,6716 g Glykogen = 1,29 %, der übrige Körper 0,6178 g.

Im Ganzen also = **1,289** g Glykogen.

Im Körper konnten Restglykogen sein (S. Külz, Beiträge, Versuch 24, Tab. VIII, S. 20)	3,078
Aus Eiweiss möglich	2,420
	5,498

Also ohne die Galaktose erklärbar = 5,498 g Glykogen.

Dieser Versuch ist besonders wichtig, weil er **scheinbar** beweist, dass weder aus Galaktose noch aus Eiweiss Glykogen entstanden ist.

Bei diesem Versuche ist das Kaninchen, das Otto auch verwandt hat, verwerthbar, wie ich sogleich beweisen will.

Einem Kaninchen von 2751 g wurden nach fünf Hungertagen 140 ccm Lösung mit 68,2 g Galaktose in den Magen gespritzt. Keinerlei krankhafte Erscheinungen. Tödtung nach acht Stunden. Die 57 g schwere Leber enthielt 0,8712 g Glykogen = 1,53 %; der übrige Körper 0,6486 g.

Also im Ganzen wurden gefunden = 1,5198 g Glykogen.

Nach den Untersuchungen von Eduard Külz[1]) an 13 Kainchen kann ein Kaninchen nach so langer Hungerzeit in seiner Leber in maximo noch Restglykogen haben von 0,1864 g pro 1 kg Anfangsgewicht. (Dies ist Versuch Nr. 6 in Külz's Tabelle XVI.) Also würde in der Leber bei diesem Kaninchen von 2,751 kg noch 0,5128 g Glykogen sein können. Wieviel im Körper des Thieres Restglykogen sein kann, ist unbekannt. Sehr wohl denkbar aber, dass die Differenz 1,5198 — 0,5128 hierdurch gedeckt ist. Einige nichts beweisende Versuche sind noch von Max Cremer[2]) mit Galaktose an Kaninchen angestellt.

Kann Milchzucker von der Leber zur Glykogenbildung verwerthet werden?

Die Fütterungsversuche mit Milchzucker haben also zu dem Ergebniss geführt, dass wenigstens bei Hühnern und Kaninchen

1) Eduard Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes S. 32. Marburg 1901.

2) Max Cremer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 29 S. 521. 1892.

daraus kein Glykogen entsteht. Da nun der Milchzucker durch hydrolytische Spaltung nicht bloss Galaktose, sondern auch Traubenzucker liefert, müsste Glykogen entstehen, wenn der Milchzucker in den Verdauungswerkzeugen der Hühner und Kaninchen hydrolysirt wird.

Schon Dastre[1]) hat erkannt, dass der Milchzucker nicht unmittelbar von den Organen aus dem Blut verwerthet werden könne. Denn wenn er ihn in das Blut einspritzte, wurde er wie Rohrzucker fast quantitativ durch die Nieren ausgeschieden; war aber der Milchzucker vorher durch Behandlung mit Säuren invertirt, und injicirte er dann die neutralisirte Lösung in das Blut, so wurde der Zucker verwerthet. Er überzeugte sich dann, dass der Milchzucker weder durch ein Extract des Pankreas, noch auch des Darmes eine Veränderung erfahre. — H. Droop-Richmond[2]) wies nach, dass der Milchzucker weder von Lab, noch von Pepsin, noch von Trypsin gespalten werde. Die Prüfung geschah durch Bestimmung der Circularpolarisation und des Reductionsvermögens. — Abbot[3]) stellte fest, dass Milchzucker weder von künstlichem Magensaft bei 37° C., noch durch längere Behandlung mit 0,3% ClH gespalten werde.

Sehr eingehend hat Dr. Ernst Weinland[4]) die Frage bearbeitet und in seiner Habilitationsschrift veröffentlicht.

Sehr erleichtert wurde die Untersuchung dadurch, dass man eine Hefeart Saccharomyces apiculatus auffand, welche den Milchzucker nicht vergährt, wohl aber die Spaltungsproducte desselben.

So ergab sich denn des Räthsels Lösung. Diejenigen Thiere, deren Nahrung gewöhnlich keinen Milchzucker enthält, haben in den Verdauungswerkzeugen kein Enzym, das ihn spaltet. Weinland nennt dies Enzym Lactase. Es wäre also die Lactase überflüssig für Hühner und Kaninchen, und darum bildet der Organismus nicht diesen unnützen Stoff.

Nöthig wäre die Lactase für die jungen (saugenden) Säugethiere und für das neugeborene Kind. Weinland fand nun, dass hier ausnahmslos ein wasserlösliches, milchzuckerspaltendes Ferment im Dünndarm enthalten ist, und zwar in seiner ganzen Ausdehnung.

1) Dastre, Arch. de Physiol. t. 21 p. 718. 1891. — Compt. rend. soc. biol. t. 41 p. 145. 1889. — Arch. de Physiol. t. 22 p. 103. 1892.

2) Droop-Richmond, The Analyst. vol. 17 p. 222. 1892.

3) Abbot, Zeitschr. f. Biol. Bd. 28 S. 279.

4) Dr. Ernst Weinland, Beiträge zur Frage nach dem Verhalten des Milchzuckers im Körper, besonders im Darm. München bei R. Oldenbourg. 1899.

Sodann fand sich die Lactase bei den Omnivoren, dem erwachsenen Schwein und Hund.

Da der Hund eigentlich Carnivore ist, so erklärt sich das Vorkommen der Lactase bei ihm aus der von Weinland ermittelten Thatsache der Anpassung der Verdauungsenzyme an die Natur der Nahrung. Denn es war möglich, durch mehrmonatige fortgesetzte Milchfütterung vom Säuglingsalter an bei Kaninchen die Fortdauer der Erzeugung der Lactase zu veranlassen, obwohl sonst das nicht mehr saugende Kaninchen keine Lactase mehr erzeugt. Derselbe Versuch gelang beim jungen Hahn, dem längere Zeit Milch zum Futter beigemengt wurde. So erklärt sich also dies Vorkommen der Lactase beim Hunde, der ja eigentlich Omnivore ist. Einigermaassen auffallend aber ist, dass die Lactase auch in dem Dünndarm des alten Pferdes vorkommt, während sie beim ausgewachsenen Rinde, Schaf, Kaninchen, Huhn vollkommen vermisst wurde.

Weinland hebt noch hervor, dass der Milchzucker auch in dem Darm der Kaninchen eine Zerlegung erfahre, welche aber durch die Einwirkung von Bakterien wesentlich zur Säurebildung führt. Ferner berichtet Weinland von Versuchen, bei denen er Milchzuckerlösungen in abgebundene Darmschlingen des Kaninchens brachte und sich überzeugte, wieviel schwieriger die Resorption stattfindet als bei dem Traubenzucker.

Von Wichtigkeit bleibt endlich noch hervorzuheben, dass Fritz Voit[1]) in Bestätigung der Angaben von Dastre nach subcutaner Injection von Lösungen des Milchzuckers den letzteren fast vollständig im Harne wieder nachweisen konnte.

Das Disaccharid Lactose kann von den lebendigen Zellen also nicht verwerthet werden; die Spaltungsproducte Dextrose und Galaktose finden aber Verwerthung.

Dass die Galaktose vom Organismus verwerthet wird, kann a priori nicht zweifelhaft sein. Denn die Natur hat sie ja zur Nahrung des saugenden jungen Säugethieres oder des Kindes bestimmt. Fritz Voit hat auch gezeigt, dass subcutan injicirte Lösungen von Galaktose ebenso wie Glukose verwerthet und nicht durch den Harn ausgeschieden werden.

Daraus folgt nun allerdings noch nicht, dass die Leber die Galaktose in Glykogen umwandeln kann. Die vorliegenden Versuche geben keinen sicheren Aufschluss.

---

1) Fritz Voit, Münch. med. Wochenschrift 1896 S. 717.

Ueber die Mannosen als Glykogenbildner.

C. Neuberg und P. Mayer[1]) haben ihre Versuche über den Einfluss der Configuration der Kohlehydrate auf die physiologische Verwerthung fortgesetzt, indem sie darthaten, dass l-Mannose und i Mannose eine Anhäufung von Glykogen in der Leber der Kaninchen, welche 8 bis 10 Tage gehungert hatten, zu bewirken schien. Es handelt sich um einen Gehalt der Leber der Kaninchen von 0,9734 g, 0,606 g, 1,101 g Glykogen. Ich gebe zu, dass die Zahlen wegen ihrer relativen Höhe eine gewisse Wahrscheinlichkeit für die Annahme geben, dass das Glykogen durch die Mannose „direct" oder „indirect" erzeugt ist. Da aber keine Controllversuche vorliegen und auch in der Hungerleber unter Umständen hohe Glykogenwerthe vorkommen, liegt keine Sicherheit vor, dass die Mannosen bei dem Glykogengehalt der Leber irgendwie betheiligt sind.

Ueber die α-Glucoheptose als Glykogenbildner.

Da das physiologische Verhalten der kohlenstoffreicheren Zucker bisher nicht erforscht war, untersuchte J. Wohlgemuth[2]) die α-Glucoheptose $C_7H_{14}O_7$ im Laboratorium von Salkowski: Wohlgemuth liess in drei Versuchen Kaninchen 8, 9, 12 Tage hungern, fütterte sie mit Heptose und fand:

	Gehalt an Glykogen
Leber I:	0,2053 g
Leber II:	0,3627 „
Leber III:	0,4826 „

Wohlgemuth hält das Ergebniss für positiv, obwohl er vorsichtig zugibt, dass das gefundene Leberglykogen möglicher Weise nicht aus der gefütterten Heptose stamme, sondern nur durch Ersparniss gewonnen sein könne.

Ich bin der Meinung, dass auch dies zu viel gesagt ist, weil die von Wohlgemuth gefundenen Glykogenmengen zu klein sind, also Restglykogen sein können. Eduard Külz[3]) hat bei Kaninchen, die er 6 bis 7 Tage hungern liess, noch 0,293 g, 0,328 g, 0,329 g Glykogen in der Leber gefunden, also ungefähr ebenso viel als Wohlgemuth. Wenn Wohlgemuth auch die Kaninchen einen oder mehrere Tage länger hungern liess, so ist doch zu beachten, dass er gar keine Controllversuche angestellt hat, um sich zu überzeugen, ob seine Kaninchen nach einem Hunger von 8 bis 12 Tagen

1) C. Neuberg u. P. Mayer, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 37 S. 530. 1903.
2) J. Wohlgemuth, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 35 S. 568. 1904.
3) E. Külz, Beiträge S. 32. Marburg 1891.

nicht ebensoviel Leber-Glykogen enthalten, als wenn sie mit Heptose gefüttert worden wären. Der Glykogengehalt der Leber schwankt ja auch nach langer Hungerzeit so sehr, dass ein Thier zehn- bis zwanzig Mal mehr Glykogen als ein anderes aufweist, wesshalb man sich bei Versuchen, wie sie Wohlgemuth anstellte, der Controlle nicht entschlagen kann.

Die Versuche beweisen deshalb Nichts.

Ueber das Glykosamin als Quelle des Glykogenes.

Die bisherigen Ergebnisse zeigen die äusserst bedeutungsvolle Thatsache, dass die Leber aus sehr vielen verschiedenen **echten Kohlehydraten kein Glykogen** zu bilden vermag. Weil nun in neueren Untersuchungen öfters die Ansicht vertreten wird, dass auch aus stickstoffhaltigen Stoffen, welche die Amidgruppe (NH_2) enthalten, nach Desamidirung Zucker entstehen könne, erscheint es besonders wichtig, dass aus Glykosamin, also einem wirklichen Zucker, der die Gruppe NH_2 enthält, kein Glykogen im Thierorganismus sich bilden kann.

Nachdem bereits E. Fabian[1]) gezeigt hatte, dass Kaninchen, welche mit salzsaurem Glykosamin gefüttert werden, keine Vermehrung des Leberglykogenes erleiden, bestätigte P. Cathcart[2]) dieselbe Thatsache nicht bloss, sondern berichtete, dass die aus dem Glykosamin dargestellte Chitose eine Vermehrung des Leberglykogenes bewirke. Das war desshalb festzustellen nöthig, weil der nach Desamidirung des Glukosamins dargestellte Zucker von der Glukose verschieden ist. Leider sind die beobachteten Unterschiede zu klein, um sie sicher über den Zufall zu erheben. Gewiss ist nur, dass der amidirte Zucker nicht zur Glykogenbildung verwerthet werden kann.

Die Versuche von Eduard Külz.

Es ist nothwendig, noch die Arbeiten von Eduard Külz in das Auge zu fassen, da er auf sehr breiter Basis besonders an Hühnern und Kaninchen die uns beschäftigende Frage behandelt hat, aber bei Weitem nicht so günstige Versuchsbedingungen wählte als Otto. Vor Allem verabreichte er zu kleine Dosen und erhielt desshalb so geringe Steigerungen des Glykogengehaltes, dass die Deutung der Ergebnisse in Anbetracht auffallender Mängel bei den Controllversuchen sehr oft durchaus zweifelhaft und unsicher wird.

---

1) E. Fabian, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 27 S. 167.
2) Proran Cathcart, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 39 S. 423.

Die Versuche von Eduard Külz haben denselben zu Ergebnissen geführt, die von der grössten grundsätzlichen Bedeutung sein würden, wenn sie richtig wären. Denn er behauptet[1]), dass nicht bloss die verschiedensten Kohlehydrate im engeren Sinne, sondern auch viele verwandte Stoffe Glykogen erzeugen, wie z. B. Amylon, Dextrin, Dextrose, Inulin, Laevulose, Inosit, Sorbin, Galaktose, Raffinose, Rohrzucker, Milchzucker, invertirter Milchzucker, Aethylenglykol, Propylenglykol, Glycerin, Erythrit, Quercit, Dulcit, Mannit, Saccharin, Isosaccharin, Glykuronsäureanhydrid, dextronsaures Calcium, Zuckersäure, Schleimsäure.

Die Lehren von E. Külz sind in die Lehrbücher der Physiologie und physiologischen Chemie[2]) übergegangen und werden ziemlich allgemein als wohlbegründete Thatsachen der Wissenschaft betrachtet. Ich kann mich desshalb nicht damit begnügen zu erklären, dass ein grosser Theil der von E. Külz behaupteten Thatsachen jeder ausreichenden Begründung entbehrt. Ich muss dem Physiologen hierfür die vollen Beweise vorführen, und das lässt sich nicht kurz abmachen. Denn immer bleiben die Versuche und die dazugehörigen Analysen mit ihren Zahlen die actenmässigen Beweisstücke. Das Geschäft der Zergliederung so vieler Versuche und Analysen ist allerdings ein mühsames und zeitraubendes. Es gibt aber kein anderes Mittel der Erkenntniss. Ich muss desshalb die Geduld des Lesers in hohem Grade in Anspruch nehmen.

Ziemlich schnell kann ich aber Jedem einige der wesentlichsten und erstaunlichsten Mängel klar legen, die bis jetzt Niemand bemerkt hat.

Der oberste Einwand, den ich gegen Eduard Külz aussprechen muss, besteht darin, dass er aus Unterschieden, die in die Beobachtungsfehler fallen, die wichtigsten Schlussfolgerungen abgeleitet hat.

Seine Beweise ruhen auf den Unterschieden zwischen dem Controllthiere und dem mit irgend einer Substanz gefütterten Thiere. Er selbst bringt Belege[3]) dafür, dass Tauben aus demselben Schlag nach sechstägiger identischer Fütterung einen Glykogengehalt der Leber aufwiesen, der von 0,91 bis 8,89 % schwankte. (Es ist Tabelle VII

1) Eduard Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes S. 35. Marburg 1891.

2) Olof Hammarsten, Lehrbuch der physiologischen Chemie S. 215. Wiesbaden 1899; ebenso Auflage 5 S. 246. 1904.

3) Eduard Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes S. 16. Marburg 1891.

S. 18.) Gürber[1]) hat gezeigt, dass die Kaninchen im Sommer viel weniger Glykogen in ihrem Körper beherbergen als im Winter. Aehnliches kommt, wie S. Athanasiu[2]) bewiesen hat, in ausgezeichneter Weise bei Fröschen vor. Wenn man also den Glykogengehalt der Kaninchen im Sommer untersucht, nachdem sie 6 Tage gehungert haben und dann im Winter die Fütterungen nach 6 Hungertagen vornimmt, so muss man eine Steigerung des Glykogengehaltes finden, welches auch immer der Stoff sei, den man eingegeben hat. Laut Tabelle XVIII S. 36 sind die 124 **Fütterungsversuche** an Hühnern in der kälteren Jahreszeit 1888 und 1889 angestellt. Einige in den August fallende Fütterungsversuche wurden gegen Ende August ausgeführt.

Die 62 Fütterungsversuche an Kaninchen (Tabelle XV S. 30) sind fast sämmtlich in der kalten Jahreszeit angestellt, mit Ausnahme der Versuche mit Saccharin und Natriumtartrat, die auch negativ ausfielen.

Die erste aller Bedingungen ist also, dass die Controllthiere in derselben Zeit wie die gefütterten Thiere untersucht werden. Dieser Bedingung hat Eduard Külz nicht genügt. Folgendes ist der unheimliche Beweis: 124 **Fütterungsversuche an Hühnern** und 62 an **Kaninchen,** welche hier in Betracht kommen, sind in Külz's Schrift aufgeführt. Bei **keinem einzigen Versuch fehlt das Datum, der Monat und das Jahr,** wann der Versuch angestellt ist. Betrachtet man dagegen **alle Controllversuche,** so findet sich ein **Datum bei keinem einzigen.** Wie es sich mit diesen Controllversuchen verhält, habe ich herausgebracht und gebe im Folgenden die Enthüllung zunächst für die Versuche an Hühnern.

E. Külz legt in Tabelle VIII 32 Controllversuche vor, die an hungernden Hühnern ausgeführt wurden. Nur bei 13 dieser Versuche ist ausser dem Glykogen der Leber auch das Glykogen der Muskeln bestimmt. Diese 13 Versuche bilden die Hauptgrundlage der ganzen Arbeit. Nun sind 5 von diesen 13 Controllversuchen entnommen aus der Arbeit von Aldehoff[3]) und 7 aus der Arbeit von Hergenhahn[4]). Die Tabelle VI von Aldehoff a. a. O. S. 154 enthält

---

1) Gürber, Sitzungsber. d. physik.-medic. Gesellschaft zu Würzburg S. 17. 1895.

2) J. Athanasiu, Pflüger's Archiv Bd. 74 S. 561. 1899.

3) Dr. Gustav Aldehoff, Ueber den Einfluss der Carenz auf den Glykogenbestand von Muskel und Leber. Zeitschr. f. Biol. Bd. 25 S. 137. 1889.

4) E. Hergenhahn, Ueber den zeitlichen Verlauf der Bildung resp. Anhäufung des Glykogenes in der Leber und den willkürlichen Muskeln. Zeitschr. f. Biol. Bd. 27 S. 215. 1890.

5 Versuche; das sind bei E. Külz in dessen Tabelle VIII die Versuche 13, 14, 15, 27, 32. — Die Tabelle I von E. Hergenhahn a. a. O. S. 218 enthält 7 Versuche. Das sind bei Külz in dessen Tabelle VIII die Versuche 15, 16, 20, 21, 22, 23, 24. —

Es ist interessant, zu bemerken, dass der als Nr. 15 in der Tabelle VIII von E. Külz aufgeführte Controllversuch zugleich als Controllversuch 1 in der Tabelle I Hergenhahn's a. a. O. S. 218 und auch in Tabelle VI Aldehoff's als Controllversuch 3 a. a. O. S. 154 aufgeführt wird. — Also ein Controllversuch für drei verschiedene Forscher!

E. Külz erwähnt Hergenhahn und Aldehoff mit keiner Silbe als Helfer, sondern nennt nur am Ende seiner Jubiläumsschrift (S. 53) Dr. R. Külz, Dr. Sandmeyer und Dr. Blome als Assistenten, die ihn „bei dieser Arbeit unterstützt haben“.

Es ist durch Nichts angedeutet, dass die Untersuchungen von Aldehoff und Hergenhahn auf dieselbe Zeit fallen mit den eigentlichen Fütterungsversuchen von Eduard Külz; da die Arbeit Aldehoff's im 25. Band, die Hergenhahns im 27. Band der Zeitschrift für Biologie enthalten sind, ist das nicht einmal wahrscheinlich.

Claude Bernard[1]) war schliesslich zu der Erkenntniss gelangt, dass der Glykogengehalt der Leber in zwei Thieren, die scheinbar von ganz gleicher Beschaffenheit nach längerer gleicher Ernährung getödtet werden, so ungeheuer verschieden sein kann, dass Untersuchungen mit Controllthieren einen ganz unsicheren Maassstab liefern. Um sich eine bessere Controlle zu schaffen, schnitt er dem Thiere, das zum Fütterungsversuche dienen sollte, vor der Fütterung ein Stück Leber aus, das zur controllirenden Glykogenbestimmung benutzt wurde.

E. Külz aber verzichtet, so **viel als erreichbar,** durch die Art seiner Anordnungen gleich von vornherein auf eine möglichst grosse Aehnlichkeit der zu vergleichenden Hühner. Indem Versuche verglichen werden, die theils von Eduard Külz oder Dr. Sandmeyer oder Dr. Blome oder Dr. Richard Külz, theils von Aldehoff, theils von Hergenhahn möglicher Weise in ganz verschiedenen Jahreszeiten und an Thieren verschiedener Rasse ausgeführt wurden, hat er selbst Bedingungen eingeführt, mit denen die denkbar grösste Verschiedenheit der zu vergleichenden Thiere nothwendig verknüpft ist. Diese Ermittelungen geben nun einen befriedigenden Aufschluss

1) Cl. Bernard, Leçons sur le diabète et la glycogenèse animale. Paris 1877. 21. Vorlesung.

über einige höchst sonderbare Ergebnisse der Hungercontrollversuche der Tab. VIII von E. Külz.

Wenn man sämmtliche 27 Analysen, welche den Glykogengehalt der Hungerleber feststellen und bei denen Aldehoff nicht mitgewirkt hat, zusammenstellt, findet sich nur drei Mal vollkommenes Fehlen des Glykogenes. In den von Aldehoff ausgeführten fünf Analysen fehlt das Glykogen vier Mal in der Leber gänzlich! Also nach Aldehoff fehlt in 80 % der Fälle das Leberglykogen gänzlich, nach Hergenhahn und Külz nur in 11 % — wohl bemerkt unter denselben Bedingungen.

Ferner zeigt es sich, dass der geringere Glykogengehalt im Körper der Hühner nach 3 Hungertagen sich auf Analysen von Aldehoff, der höhere Glykogengehalt nach 6 Hungertagen sich aber auf Analysen von Hergenhahn stützte. — Also finden sich die kleineren Werthe immer bei Aldehoff.

Es ist also schwer zu bezweifeln, dass **der geringe Glykogengehalt der als Controlle dienenden Hungerleber wesentlich durch den Analytiker Aldehoff bedingt ist.**

Die Analysen für die Fütterungsversuche, welche durch genaues Datum angezeichnet sind, wurden aber von E. Külz und R. Külz, Sandmeyer, Blome, den Assistenten ausgeführt, die genauer arbeiteten und desshalb höhere Glykogenwerthe erzielten. Desshalb müssen die Fütterungsversuche immer Glykogenvermehrung geben, wenn auch kein Glykogenbildner gefüttert worden ist, besonders da auf winzige Unterschiede Gewicht gelegt wird, die in die Beobachtungsfehler fallen.

Man muss bedenken, dass es keine leichte Aufgabe ist, in einem so winzigen Organe wie in der Hungerleber des Huhnes die äusserst geringen Mengen von Glykogen genau zu bestimmen. Nach meinen mit der Külz'schen Methode der Glykogenanalyse gemachten Erfahrungen würden fast Alle bei sehr niedrigem Glykogengehalte des Körpers die in der Leber eines Huhnes enthaltene Glykogenmenge kleiner als die im übrigen Körper befindliche finden, selbst wenn der Gehalt in der Leber dem im Körper gleich wäre. Die Muskeln enthalten in diesem Falle procentig auch sehr wenig Glykogen. Man kann aber eine grosse Masse Fleisch zur Analyse nehmen. Man hat eine grössere Ausbeute, so dass der bei jeder Analyse unvermeidliche Verlust nicht so sehr in Betracht kommt.

Um aber die spurenhafte Ausbeute aus der kleinen Leber des Huhnes ohne Verlust zu erhalten, bedarf es grösserer Sorgfalt und Erfahrung. Denn oft erscheint in solchen Fällen nach Zusatz des Alkohols zu der glykogenarmen Flüssigkeit keine Trübung. Man

ist geneigt zu glauben, es sei kein Glykogen da. Mancher wird die Flüssigkeit fortschütten. Nach einer halben Stunde aber ist die Trübung eingetreten, und nach 12 Stunden liegt ein Satz von Glykogen am Boden.

Ein anderer Uebelstand bei derartigen Untersuchungen tritt ein, wenn die Controll- und Fütterungsversuche in der Zeit weit auseinanderliegen. Es ist dann ziemlich sicher, dass die Bezugsquellen für den Ankauf der Thiere nicht dieselben sein werden, vielleicht auch die Rassen der Thiere nicht und möglicher Weise auch die Jahreszeit. Thiere aus verschiedenen Bezugsquellen, verschiedener Rasse, in verschiedener Jahreszeit sind aber in verschieden gutem Ernährungszustand. Dass diese Verhältnisse von erheblichem Einflusse auf das Ergebniss sein können, soll durch ein Beispiel bewiesen werden, welches Eduard Külz selbst geliefert hat. Aus den Zahlen der Tabelle VIII von Külz folgt, dass die Nahrungsentziehung bei den Hühnern in den ersten 3 Tagen eine Periode der Abnahme des Glykogenes zur Folge hat, an welche sich eine Periode der Zunahme anschliesst. Ich werde also zuerst die Thatsachen mittheilen müssen, um die es sich handelt. Betrachten wir die Leber allein, so handelt es sich um nicht weniger als 30 an Hühnern angestellte Versuche. Ich theile diese Versuche in 2 Gruppen. Gruppe I betrifft eine Hungerzeit von 2 bis 3 vollen Tagen, Gruppe II von 6 bis 10 vollen Tagen. — Die folgende Tabelle, welche ich aus den Zahlen von Külz berechnet habe, wird also leicht verständlich sein.

Nummer der Gruppe	Zahl der Thiere (Hühner)	Mittleres Anfangsgewicht in g	Dauer der Nahrungsentziehung in Tagen	Mittlerer Gehalt der Leber an Glykogen	
				absolut in g	in 1 kg Huhn in g
I.	14	1553	2—3	0,059	0,038
II.	18	1354	6—10	0,074	0,055

Also, **das am 2. und 3. Hungertage in der Leber enthaltene Glykogen hat bei weiter fortgesetzter Nahrungsentziehung bis zum 6. bis 10. Hungertage um 44 % zugenommen.**

Die Zahl der verglichenen Versuchsthiere ist eine sehr erhebliche und der Unterschied in der Dauer der Nahrungsentziehung sehr bedeutend: Man sollte also die mit dem Hunger wachsende Menge des Glykogenes für bewiesen halten.

Dass das aus der Tabelle folgende Ergebniss trotzdem **falsch** ist, ergibt sich aus folgenden Thatsachen:

1. Külz hat eine grössere Versuchsreihe (Tabelle V von Külz)

an 17 Tauben angestellt, welche 2 bis 8 Tage hungerten. Bei allen Thieren wurde nach Tödtung der Glykogengehalt der Leber bestimmt, bei 12 Thieren auch der Gehalt der gesammten Muskulatur an aschefreiem Glykogen.

Aus Tabelle V von Külz leite ich zwei neue Tabellen ab, die ich mit A und B bezeichne. Tabelle A soll den mittleren Glykogengehalt der Leber feststellen, je nachdem die Tauben kürzere oder längere Zeit gehungert haben; Tabelle B gibt die entsprechenden Werthe für den Glykogengehalt des ganzen Körpers.

Tabelle A.

Zahl der Thiere	Mittleres Anfangsgewicht der Tauben in g	Dauer der Nahrungsentziehung in Tagen	Mittlerer Gehalt der Leber an aschefreiem Glykogen in g	Mittlerer Gehalt der Leber auf 1 kg Anfangsgewicht der Tauben in g
11	336	2—4	0,006	0,018
6	363	5–8	0,000	0,000

Tabelle B.

Zahl der Thiere	Mittleres Anfangsgewicht der Tauben in g	Dauer der Nahrungsentziehung in Tagen	Mittlerer Gehalt der Leber und Muskeln an aschefreiem Glykogeu in g	Mittlerer Gehalt der Leber und Muskeln an aschefreiem Glykogen auf 1 kg Anfangsgewicht in g	Besondere Bemerkungen
6	338	3–4	0,327	0,967	Es sind hier verwerthet Versuch 6, 7, 8, 9, 10, 11 (s. Külz a. a. O. S. 16).
6	363	5—8	0,260	0,716	Es sind die Versuche 12, 13, 14, 15, 16, 17 von Külz (a. a. O. S. 16).

Diese an Tauben angestellten Versuche bezeugen, dass das **Glykogen bei fortgesetzter Nahrungsentziehung sowohl in der Leber als in den Muskeln stetig abnimmt.**

2. Zur Ergänzung habe ich nun selbst noch mehrere Versuchsreihen[1]) mit Bestimmung des Glykogenes nach der Methode von

1) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 76 S. 1. 1899.

Brücke-Külz an Hühnern durchgeführt, welche ich 3 bis 6 Tage hungern liess.

Das Ergebniss meiner Versuchsreihen bestand darin, dass das Glykogen im Körper der hungernden Hühner fortwährend abnimmt, und zwar vom 3. bis zum 6. Hungertage in recht beträchtlichem Maasse.

Es war also die Frage, wie der grosse Fehler, demzufolge das Glykogen im Körper der hungernden Hühner zunimmt, von E. Külz, Tabelle VIII, erklärt werden muss. Es ist klar, dass unter den Thieren, die länger hungerten, sich zufällig eine grössere Zahl befunden haben wird, die besonders reich an Glykogen waren. Die von mir ausgeführte Prüfung hat ergeben, dass in der That bei den länger hungernden Thieren eine grössere Zahl besonders schwerer, also reichlich ernährter Hühner vorkamen, deren Körper absolut und procentig reich an Glykogen sich erwies.

Die mitgetheilten Thatsachen werden den Leser überzeugt haben, dass bei Mangel an äusserster Vorsicht in der Auswahl der Controllthiere die gröbsten Irrthümer selbst dann noch möglich bleiben, wenn man auch eine grosse Zahl solcher Controllthiere opfert.

Wiewohl die von uns durchgeführte Beurtheilung des Külz-schen Verfahrens genügen sollte, die von demselben erhaltenen Ergebnisse oder vielmehr Schlussfolgerungen als gänzlich unsicher zu erkennen, muss doch beachtet werden, dass Carl Voit, sowie die ganze Münchener physiologische Schule die Külz'schen Arbeiten als Muster classischer Forschung anerkennt. Carl Voit behält diesen Standpunkt auch dann noch bei, wenn die Versuche von Eduard Külz sich als unbegründet erweisen, sobald man die von C. Voit selbst gegebenen Voraussetzungen auf sie anwendet.

Carl Voit stellt die Forderung auf, dass bei Fütterungsversuchen mit Zucker die Möglichkeit der Entstehung von Glykogen aus Eiweiss durch besondere Bestimmungen ausgeschlossen werde. Als Beispiel wähle ich Versuch 5 und 6 von Külz[1]), S. 36. Tab. XVIII.

Zwei Hühner liefern nach Einnahme von je 10 g Glukose, gelöst in 30 ccm Wasser, 12 Stunden nach der Injection in der Leber auf je ein Thier im Mittel 1,071 g Glykogen. Rechnet man auf Grund der Versuche von Dr. Otto, dass in dem Körper ebensoviel Glykogen vorhanden war, so wäre gefunden Gesammtglykogen = 2,142 g. Da

1) Eduard Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes S. 36 Marburg 1891.

das mittlere Gewicht = 1050 g, so würde 1 kg Thier enthalten haben 2,040 g Glykogen.

Nach Külz's Versuchen können pro Kilogramm Anfangsgewicht im Körper enthalten sein nach 6 Hungertagen Restglykogen im Mittel . . . . 0,681 g, aber in maximo 1,605 g. Nach Otto, C. Voit, Zeitschr. f. Biol., Bd. 28, S. 262, kann sich auf 1 kg Huhn aus Eiweiss bilden in 8 Stunden im Mittel 1,71, also in 12 Stunden 2,565 g . . . . = 2,565 „

Erklärbar ohne Zufuhr von Zucker . . . . . . = 3,246 g

Gefunden pro Kilo Anfangsgewicht . . . . . . = 2,040 g

Der Versuch beweist also nichts, obwohl wir für das Restglykogen den Maximalwerth nicht eingesetzt haben. Das gilt aber auch für die Versuche, welche E. Külz mit Amylon, Dextrin, Inulin, Laevulose, Inosit, Sorbin, Galaktose, Raffinose, Rohrzucker, Milchzucker, Aethylenglykol, Propylenglykol, Glycerin, Erythrit, Quercit, Dulcit, Mannit, Saccharin, Isosaccharin, Glykuronsäure-anhydrid, dextronsaures Calcium, weinsaures Natrium, citronensaures Natrium, Gummi arabicum angestellt hat.

Nun ist es aber gerecht, zu sagen, dass aus den Versuchen von Otto fast mit Sicherheit die Entstehung von Glykogen aus Zucker folgt. Dass der Abzug jenes hypothetischen Werthes wahrscheinlich unberechtigt ist, geht auch daraus hervor, dass nach Otto bei Fütterung von Galaktose die Rechnung sogar dann kein neugebildetes Glykogen ergibt, wenn man den Abzug ganz unterlässt. Man kann ja natürlich sagen, dass sich das Eiweiss nicht unter allen Umständen gleich verhält. Denn nach Carl Voit's berühmtem Lehrsatz zerfällt das Eiweiss ja bekanntlich das eine Mal in Harnstoff und Fett und das andere Mal in Harnstoff und Glykogen.

Es fragt sich also, ob die Versuche von Eduard Külz unter der Voraussetzung verwerthbar sind, dass aus Eiweiss bei Zuckerfütterung kein Glykogen entsteht und wenn die von mir aufgedeckten, auf die Controllthiere bezüglichen Mängel nicht vorhanden wären.

Wenn man nachweisen will, dass zugeführter Zucker in Glykogen verwandelt wird, muss in erster Linie gezeigt werden, dass die in dem Organismus vorhandene Glykogenmenge zugenommen hat. Nun findet sich aber das Glykogen nicht bloss in der Leber, sondern auch in den Muskeln, den Knorpeln und an vielen anderen Stellen. Dr. Otto hat dies erkannt, sich der desshalb nöthigen riesigen Arbeit unterzogen. Bei allen seinen vielen Versuchen hat er ausnahmslos nicht bloss das Glykogen der Leber, sondern auch das des übrigen Körpers quantitativ bestimmt. Eduard Külz aber be-

gnügte sich gerade bei seinen hier in Betracht kommenden 124 Versuchen an Hühnern mit der quantitativen Analyse des Glykogenes der Leber und unterliess die Feststellung des Glykogengehaltes im übrigen Körper.

Eduard Külz hat offenbar vorausgesetzt, dass, wenn der Glykogengehalt der Leber stiege, ein Gleiches im übrigen Körper gelte. In der That ergibt sich aus zahlreichen Analysen, die Dr. Otto an Hühnern und Kaninchen angestellt hat, dass die absolute Glykogenmenge, welche sich in der Leber angehäuft findet, sehr nahezu gleich ist derjenigen im übrigen Körper. Sehr bemerkenswerth ist, dass dieses Gesetz sich nach Otto's Analysen bewahrheitet, gleichviel, ob der absolute Gehalt hoch oder niedrig ist. Ich habe ebenso bei einem grossen Hunde, der 28 Tage gehungert hatte, die annähernde Richtigkeit dieses Gesetzes bestätigt. Die Leber lieferte aus Glykogen, durch Inversion erhalten, 24,260 g Zucker, der übrige Körper noch 28,24 g Zucker[1]).

Man darf aber nicht aus dem Auge verlieren, dass bei allen Versuchen Otto's ein glykogenarmes Thier ausnahmslos mit **Zucker** gefüttert wird und 8 **Stunden** nachher Tödtung erfolgt. Das ist wahrscheinlich der Zeitpunkt, wo der Gehalt der Leber an Glykogen gleich geworden ist dem Gehalt im übrigen Körper. Wie sich das Verhältniss stellt 3 Stunden oder 24 Stunden nach Aufnahme des Zuckers, hat Otto nicht ermittelt. Ebensowenig liegen Versuche vor zum Nachweise, ob das Verhältniss unabhängig ist von der Natur der gefütterten Substanz, die als Glykogenbildner wirkt oder auch nicht wirkt.

Eine sehr lehrreiche hierher gehörige Untersuchung ist in dem Laboratorium von Eduard Külz selbst durch E. Hergenhahn[2]) ausgeführt worden. Er hat Hühner, die 6 Tage gehungert hatten, mit verschiedenen Mengen von Rohrzucker (10, 20, 30 g) gefüttert und dann das allmähliche Wachsen des Glykogengehaltes sowohl in der Leber als in dem übrigen Körper verfolgt.

E. Hergenhahn hat Curven entworfen, welche bezeugen, dass im Allgemeinen der Glykogengehalt in Leber und dem übrigen Körper gleichzeitig wächst, nach 12 bis 20 Stunden ein Maximum erreicht und dann gleichzeitig abnimmt. Immerhin kommen auch oft genug Stellen in den Curvenreihen vor, an denen die eine Curve steigt, während die andere absinkt. Vielleicht sind dies Beobachtungsfehler, die ja unvermeidlich erscheinen, weil jede Curve das Er-

---

1) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 91 S. 121. 1902.
2) E. Hergenhahn, Zeitschr. f. Biol. Bd. 27 S. 222 ff. 1890.

gebniss der an vielen Thieren angestellten Versuche ist. So scheint es also, dass ein Wachsen des Glykogengehaltes der Leber sich mit einem Wachsen des Glykogengehaltes im übrigen Körper verknüpft. Man muss dabei aber nicht ausser Acht lassen, dass dieses Gesetz zunächst nur für die Fütterung mit Zucker begründet ist.

Es entsteht die Frage, ob nicht unter Umständen die Leber an andere Organe Glykogen oder Zucker abgibt und unter anderen Umständen umgekehrt aufnimmt.

Wir wissen ja jetzt nach den Arbeiten von J. Athanasiu[1]), dass bei der Phosphorvergiftung der Fettgehalt der Leber nicht desshalb wächst, weil neues Fett in der Leber erzeugt wurde, sondern weil aus dem übrigen Körper Fett eingewandert ist.

Es gibt eine Thatsache, welche für die Möglichkeit spricht, dass unter Umständen auch Glykogen aus den Knorpeln oder anderen Organen in die glykogenfreie Leber einwandert. Wenn man nach Frentzel[2]) durch Vergiftung mit Strychnin ein Kaninchen glykogenfrei macht und dann durch Urethan in dauernden Schlaf versenkt, häuft sich nach 20 bis 28 Stunden wieder Glykogen in der Leber an. Der Strychninkrampf der Muskeln hat das Muskelglykogen verbraucht, und die Leber hat den Verlust schnell zu decken gesucht, bis sie auch erschöpft war. Nunmehr beginnen die anderen Lagerstätten des Glykogenes, langsam Zucker oder Glykogen an das Blut abzugeben, aus dem es der Leber zu Gute kommt.

Das lässt sich jedenfalls feststellen, dass ein Gesetz der Gleichheit von Leber- und Körperglykogen nicht besteht.

Hierfür sind gerade die Versuchsreihen von Eduard Külz zuerst in Betracht zu ziehen.

Eduard Külz hat zur Controlle seiner Fütterungsversuche 32 Hühner längere Zeit hungern lassen. 8 Hühner hungerten 2 Tage, 6 Hühner 3 Tage, 12 Hühner 6 Tage, 4 Hühner 7 Tage, 1 Huhn 8 Tage und 1 Huhn 10 Tage. Bei allen Thieren wurde der absolute und Procentgehalt der Leber an Glykogen bestimmt. Bei 13 dieser Hühner bestimmte er ausserdem auch den Glykogengehalt des ganzen Körpers, und zwar für 2 Hühner nach 3 Hungertagen, für 7 Hühner nach 6 Hungertagen, für 2 Hühner nach 7 Hungertagen, für 2 Hühner nach 8 bis 10 Hungertagen. Da Eduard Külz für die Fütterungsversuche nur immer Hühner nahm, die 6 Tage gehungert hatten, so kommen als Controllthiere die 7 Hühner in Betracht, welche auch 6 Tage gehungert hatten und bei denen

---

1) Athanasiu, Pflüger's Archiv Bd. 74 S. 511. 1899.
2) S. Frentzel, Pflüger's Archiv Bd. 56 S. 273. 1894.

der Glykogengehalt nicht bloss der Leber, sondern auch des übrigen Körpers bestimmt worden ist. Wenn man den Glykogengehalt der Lebern der 6 Controllthiere addirt und die Summe dividirt in den Glykogengehalt des ganzen Körpers, so zeigt sich, dass im Körper 20 Mal so viel Glykogen als in der Leber ist.

Die Auseinandersetzung war ausgegangen von der auffallenden Thatsache, dass bei den zur Controlle ausgeführten Hungerversuchen mit Hühnern sich in dem Körper 20 Mal so viel Glykogen vorfand, wie in der Leber, während nach Otto's Hungerversuchen bei Hühnern und Kaninchen die Glykogenmenge der Leber mit der des Körpers annähernd übereinstimmte.

Es ist nothwendig, sofort darauf hinzuweisen, dass auch der entgegengesetzte Fall mit Sicherheit vorkommt. So berichtet Johannes Frentzel in einer unter Leitung von Prof. N. Zuntz ausgeführten Untersuchung, dass bei Kaninchen, die durch Strychnin glykogenfrei gemacht wurden, nach Fütterung von Traubenzucker der Glykogengehalt zunächst in der Leber allein mächtig steigt und erst dann in den Muskeln. Folgende Tabelle stelle ich aus Frentzel's Versuchen zusammen [1]).

Tabelle, betreffend Fütterung glykogenfreier Kaninchen mit Dextrose.

Nr.	Gewicht des Kaninchens in g	Glykogengehalt der Leber in g	Glykogengehalt des übrigen Körpers in g	Wie viel Stunden nach Fütterung getödtet?	Dosis in g
1	1920	2,020	0,0	11,5	10
2	1760	1,000	0,0	11,0	10
3	1110	2,062	0,0	10,0	10
4	1020	0,880	0,0	8,0	10
5	2170	3,415	0,75	12,0	11
6	1920	2,376	1,79	11,0	10
7	2500	2,775	2,33	11	11

Ganz ähnliche Verhältnisse berichtet E. Salkowski [2]) bei einer Untersuchung, in der er l. Arabinose an glykogenarm gemachte Kaninchen und Huhn verfütterte. Oft waren die Muskeln glykogenfrei, während die Leber nicht unbeträchtliche Mengen von Glykogen enthielt.

1) Johannes Frentzel, Pflüger's Archiv Bd. 56 S. 284 ff.
2) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 32 S. 393.

Wir fanden also: Bei Otto's Versuchen war immer nahezu gleich viel Glykogen in Leber und Körper; bei den Hungerversuchen von Eduard Külz enthielt der Körper 20 Mal mehr Glykogen als die Leber; bei den Fütterungsversuchen Frentzels und E. Salkowski's enthielt die Leber sehr viel mehr Glykogen als der übrige Körper. Erst wenn die Leber nach der Zuckerfütterung eine beträchtliche Menge von Glykogen gebildet hat, beginnt nach Frentzel auch im übrigen Körper der Glykogengehalt zu wachsen, so zwar, dass er dem absoluten Gehalt der Leber sich nähert.

Eine mit den besten Methoden ausgeführte Untersuchung von B. Schöndorff[1]) hat bewiesen, dass auf 100 g Leberglykogen im übrigen Körper kommen können 76,17 bis 398 g beim Hunde.

Diese Thatsachen beweisen, dass mit Sicherheit aus dem Glykogengehalt der Leber auf den des Körpers nicht geschlossen werden darf.

Um dem Leser einen Beweis zu geben, auf wie kleine Unterschiede E. Külz sich stützte, mögen einige Beispiele angeführt werden.

„Da auf Grund von 12 Versuchen“ (siehe Tabelle VIII), so sagt Eduard Külz[2]), „der Glykogengehalt der Leber bei kräftigen „Hühnern nach sechstägiger Carenz höchstens 0,1788 g beträgt, so „würde man berechtigt sein, diejenigen Versuche der Tabelle XVIII“ (das sind die Versuche mit Fütterung verschiedener Stoffe), „in denen „nach Einfuhr einer bestimmten Substanz der Glykogengehalt der „Leber die genannten Werthe (rund 0,2 g resp. 1,0 %) in der „Mehrzahl der Fälle übersteigt, im positiven Sinne aufzufassen, d. h. „dem eingeführten Stoff eine Beziehung zur Glykogenbildung zu„zuschreiben.“

„Zu den Stoffen, die in der Leber des Hundes eine Anhäufung „von Glykogen unzweifelhaft (!!!) zu bewirken im Stande sind“, gehört nun auf Grund von den an Hühnern ausgeführten Versuchen nach E. Külz auch das Inulin.

E. Külz hat 8 Fütterungsversuche an Hühnern mit Inulin angestellt. Ihre Lebern enthielten im Mittel 0,1788 g Glykogen; was mehr als 0,1788 g ist, das ist nach Külz durch die eingeführte Substanz erzeugt. Das beweist doch nicht, dass das Inulin ein Glykogenbildner ist. —

Rechnet man nun nicht wie Külz, sondern richtiger so, dass

1) B. Schöndorff, Pflüger's Archiv Bd. 99 S. 221. 1903.

2) Eduard Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes S. 35. Marburg 1891.

man sagt: Bei 12 Hühnern, die 6 Tage gehungert hatten, betrug der maximale Glykogengehalt der Leber pro Kilo Anfangsgewicht des Thieres 0,1064 g (Tabelle VIII, Versuch 15 bis 26, S. 20), nach Fütterung von Inulin aber 0,1329 g. Das ist zwar eine Steigerung von 25 %; ich habe aber oben gezeigt, dass Eduard Külz mit seinen Methoden Steigerungen von 44 % erhielt, wo sicher nur Abnahmen vorhanden sind. Ausserdem ist die beim Inulin angerechnete Steigerung absolut genommen so klein, dass sie in den Beobachtungsfehlern liegt.

Ferner: Nach Külz bedingt Aethylenglykol Anhäufung von Glykogen in der Leber des Huhnes. Warum?

Beweis:

Ohne Aethylenglykol pro Kilo = 0,1064 g Glykogen,
Fütterung mit Aethylenglykol pro Kilo = 0,176 g Glykogen.

Dieser Unterschied liegt wie im vorhergehenden Fall im Bereich der Beobachtungsfehler.

Ueberall wo Eduard Külz keine eigentlichen Kohlehydrate gefüttert hat, handelt es sich immer nur um Unterschiede in den ersten Decimalen, die Nichts beweisen. Damit soll nun nicht behauptet werden, dass das Nichtbewiesene dennoch nicht wahr sei. Wir können aber nur anerkennen, was bewiesen ist. —

Es schien mir nun, als könne man die grosse Tabelle XVIII von Külz verwerthen, wenn man für die Versuche, in denen Zucker gefüttert wurde, die nach Otto wahrscheinliche Annahme macht, dass im Körper der Thiere bei Tödtung 12 Stunden nach Einnahme des Zuckers ebensoviel Glykogen als in der Leber war. Ich habe dann so alle Zahlen für unseren Zweck berechnet und in folgender Tabelle zusammengestellt. Man sieht daraus, dass nur die Kohlehydrate eine Anhäufung von Glykogen veranlassten. Zieht man aber nach Voit diejenige Menge Glykogen ab, welche möglicher Weise aus Eiweiss entstanden sein konnte, so haben auch die Kohlehydrate keine Glykogenbildung veranlasst. Das spricht dafür, dass der Abzug keine Berechtigung hat.

(Siehe die Tabelle S. 228 und 229.)

Zu Gunsten von Eduard Külz könnte nun der Einwand erhoben werden, dass dieser Forscher auch zwei grosse Versuchsreihen mit Kaninchen veröffentlicht habe, die wesentlich zu denselben Ergebnissen führten, wie die mit Hühnern ausgeführten Versuchsreihen. Es handelt sich um die Tabelle XV und XVI[1]). Bei sämmtlichen

1) E. Külz, Beiträge zur Physiologie des Glykogenes S. 30, 31, 32. Marburg 1891.

Tabelle, abgeleitet aus Külz's Tabelle XVIII, betreffend Fütterung mit verschiedenen Stoffen bei

Zahl der Versuche	Mittleres Anfangsgewicht in g	Bezeichnung des gefütterten Stoffes	Menge des gefütterten Stoffes in g	Absoluter Gehalt der Leber an aschefreiem Glykogen in g	Absoluter Gehalt des Körpers an aschefreiem Glykogen in g.
2	1353	Amylon	10	1,656	3,312
2	1464	Dextrin	40	1,139	2,278
2	1050	Dextrose	10	1,071	2.142
2	1158	Rohrzucker	10	1,650	3,300
3	1210	Laevulose	10	1,408	2,816
8	1339	Inulin	2 × 40	0,178	0,356
4	1221	Invertirter Milchzucker	10	1,390	2,780
2	1262	Milchzucker	10	0,192	0,384
4	1347	Milchzucker	10—30	0,378	0,756
3	1243	Galaktose	10	0,587	1,174
4	1435	Inosit	10	0,301	0,602
3	1473	Sorbin	10	0,788	1,576
2	1274	Raffinose	10	0,421	0,842
3	1485	Aethylenglykol	10	0.262	0,524
3	1428	Propylenglykol	10	0,597	1,194
4	1320	Erythrit	10—20	0,246	0,492
3	1557	Quercit	10	0,299	0,598
5	1681	Dulcit	10	0,341	0,682
10	1457	Mannit	2 × 10	0,489	0,978
3	1583	Saccharin	10	0,270	0,540
4	1538	Isosaccharin	10	0,227	0,454
2	1569	Glykuronsäure-anhydrid	10	0,703	1,406
6	1412	Dextronsaures Calcium	10—15	0,351	0,702
9	1449	Weinsaures Natrium	10	0,126	0,252
8	1327	Citronensaures Natrium	10	0,103	0,206
7	1423	Gummi arabicum	12	0,118	0,236
4	1220	Glycerin	10	1,075	2,150

in Tabelle XV aufgeführten 62 Fütterungsversuchen findet sich bei **jedem** Versuch genau das Datum und Jahr angegeben; bei den 13 Controllversuchen ist bei keinem diese Angabe vorhanden. Also genau dieselbe auffallende Verschiedenheit wie bei den beiden mit Hühnern ausgeführten Versuchsreihen. Dieselben Gründe, welche

den Glykogengehalt der Leber und des Körpers nach Hühnern, die 6 Tage gehungert hatten.

Absoluter Gehalt des Thieres an Glykogen auf 1 kg Anfangsgewicht in g	Restglykogen in maximo auf 1 kg Thier in g	Restglykogen im Mittel auf 1 kg Thier in g	Neugebildetes Glykogen, d. h. Ueberschuss über das maximale Restglykogen auf 1 kg Anfangsgewicht in g	Neugebildetes Glykogen, d. h. Ueberschuss über das mittlere Restglykogen auf 1 kg Anfangsgewicht in g
2,448	1,605	0,681	+ 0,843	+ 1,767
1,5560	1,605	0,681	— 0,049	+ 0,875
2,040	1,605	0,681	+ 0,435	+ 1,359
2,852	1,605	0,681	+ 1,247	+ 2,171
2,327	1,605	0,681	+ 1.722	+ 1,646
0,266	1,605	0,681	— 1,339	— 0,415
2,277	1,605	0,681	+ 0,672	+ 1,596
0,304	1,605	0,681	— 1,301	— 0,377
0,561	1,605	0,681	— 1,044	— 0.120
0,945	1,605	0,681	— 0,660	+ 0,264
0,419	1,605	0,681	— 1,186	— 0,262
1,070	1,605	0,681	— 0,535	+ 0,389
0,661	1,605	0,681	— 0,944	— 0,020
0,353	1,605	0,681	— 1,252	— 0,328
0,830	1,605	0,681	— 0,775	+ 0,149
0,373	1,605	0,681	— 1,232	— 0,308
0,384	1,605	0,681	— 1,221	— 0,297
0,406	1,605	0,681	— 1,199	— 0,275
0,671	1,605	0,681	— 0,934	— 0,010
0,341	1,605	0,681	— 1,264	— 0,340
0,295	1,605	0,681	— 1,310	— 0,386
0,896	1,605	0,681	— 0,709	+ 0,215
0,497	1,605	0,681	— 1,108	— 0,184
0,174	1,605	0,681	— 1,431	— 0,507
0,155	1,605	0.681	— 1,450	— 0,526
0,166	1,605	0,681	— 1,439	— 0,515
1,7624	1,605	0,681	+ 0,157	+ 1,081

ich bei den Versuchen mit den Hühnern entwickelte, gelten auch hier und rauben die Beweiskraft.

Ganz unbegreiflich ist es, warum Eduard Külz, der sonst so gründlich zu sein scheint, an keiner Stelle darauf hinweist, welche Vorsichtsmaassregeln nöthig sind, damit ein Controllversuch einen

gewissen Werth bekommt. Wenn E. Külz bei **allen Fütterungsversuchen** das **Datum ausnahmslos angibt** und bei **allen Controllversuchen niemals**, so könnte Mancher auf den Gedanken kommen, dass dem Leser verheimlicht werden soll, dass die Reihe der Controllversuche unter ganz anderen Verhältnissen ausgeführt wurde, als die Fütterungsversuche, wodurch der Werth der Controllversuche natürlich vernichtet sein würde. Es scheint mir, dass E. Külz in der grossen Zahl der Versuche eine Sicherung suchte, ohne zu bedenken, dass auch dann die Voraussetzungen einer sicheren Controlle vorhanden sein müssen. Denn wenn z. B. die Controllreihe im Sommer, die Fütterungsreihe in der kälteren Jahreszeit durchgeführt worden sind, so bleibt der Fehler bestehen, wie gross auch die Zahl der Versuche sei. —

So riesenhaft gross die Zahl der Versuche in der That ist, welche Külz der Fütterung mit Kohlehydraten und deren Verwandten gewidmet hat, so unsicher ist die Beweisführung.

Es ist desshalb auch verständlich, dass andere Forscher öfter nicht zu denselben Ergebnissen wie Eduard Külz gelangt sind.

Nach C. Voit (Zeitschr. f. Biol. Bd. 28 S. 262) kann aus Eiweiss bei einem Huhn in 8 Stunden hervorgehen im Mittel 1,710 g, in maximo 4,280 g Glykogen in 8 Stunden. Da nun Külz erst 12 Stunden nach der Fütterung die Hühner tödtete, so ist zu rechnen pro Kilo Körpergewicht 2,56 bis 6,42 g Glykogen, welches möglicher Weise aus Eiweiss entstanden ist. Der höchste Werth für neugebildetes Glykogen, den er bei der für ihn günstigsten Rechnung beobachtete, war 2,17 g Glykogen. Damit fällt die Beweiskraft aller Versuche.

Nach den Untersuchungen von v. Mering[1]) kann im Widerspruch mit Külz Inulin, Inosit, Erythrit, Quercit nicht zu den Glykogenbildnern gezählt werden.

Von hohem Interesse erscheinen Fütterungsversuche, welche mit Pentosen angestellt worden sind, um zu ermitteln, ob sie, da sie echte Zucker sind, als Glykogenbildner aufgefasst werden können. Wäre das der Fall, so würde daraus folgen, dass die Glykogenbildung nicht allgemein als Anhydridbildung angesprochen werden dürfte. Denn die Kohlenstoffketten im Glykogen bestehen aus 6 Atomen Kohlenstoff, in den Pentosen aber nur aus 5. —

1) v. Mering, Pflüger's Archiv Bd. 14 S. 274 ff.

Die Frage ist zuerst von E. Salkowski[1]) und M. Cremer[2]) in Angriff genommen worden. E. Salkowski hat mit sieben Kaninchen und einem Huhne Fütterungsversuche mit Arabinose angestellt. Die Thiere wurden 14½ bis 19 Stunden nach der letzten Dosis getödtet, und zwischen 0,595 und 2,058 g Glykogen gefunden. Da nun aber die Angaben über die Versuchsanordnungen fehlen, so ist ein scharfes Urtheil über den Wert der Versuche unmöglich. M. Cremer wendet noch ein, dass die nach der Fütterung des Thieres mit Pentose verflossene Zeit lang genug sei, um die Möglichkeit der Bildung von Glykogen aus Eiweiss zu sichern.

M. Cremer schliesst aus seinen Versuchen, dass die Pentosen unzweifelhaft eine Vermehrung des Glykogenes im Thierkörper bewirken.

Nachdem er in einer umfangreichen mathematisch-philosophischen Einleitung die nach seiner Meinung bei solchen Untersuchungen nothwendig zu beachtenden theoretischen Grundlagen und Vorsichtsmaassregeln vorgetragen hat, berichtet er dann über seine Versuche, deren Mängel so gross sind, dass sie keinerlei Beweiskraft beanspruchen können.

Da diese Versuche trotzdem in berühmte Lehrbücher übergegangen sind, ist eine Begründung meines Urtheils nöthig.

1. Max Cremer hat keine Controllversuche angestellt für die Kaninchen und Hühner und die Hungerzeit, welche er in Anwendung zog. Wenn Er, der in München arbeitet, sich, wie es scheint, auf die Versuche von E. Külz stützen will, so liegt darin allein schon ein grosses Wagniss. Das ist aber auch desshalb unzulässig, weil die Zahlen von E. Külz sich auf **aschefreies** Glykogen beziehen. „Ich bemerke,“ sagt Max Cremer[3]), „dass — — — „ich es für den Zweck meiner Untersuchungen für unnöthig gehalten „habe, den Aschengehalt des dargestellten Glykogenes durch be- „sondere Analysen festzustellen, meine Angaben sich auf aschehaltiges „Glykogen beziehen.“ Külz selbst verwarf Glykogenanalysen, bei denen die Aschenbestimmung nicht gemacht war, da man gar nicht sicher im Voraus bestimmen kann, wie gross der hierdurch begangene Fehler ist. Die Aschenanalyse gibt ausserdem einen gewissen Anhalt zur Beurtheilung des Grades der Verunreinigung des Glykogenes, die bei der hier angewandten Methode von Brücke-Külz niemals fehlt. Die Aschenanalyse war aber auch darum nöthig, weil

---

1) E. Salkowski, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1893 Nr. 11.
2) M. Cremer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 29 S. 484. 1892.
3) M. Cremer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 29 S. 505.

M. Cremer auf sehr kleine Unterschiede im Glykogengehalte der Leber entscheidendes Gewicht legt.

2. M. Cremer bestimmte immer nur das Glykogen der Leber, nicht aber dasjenige des übrigen Körpers. Dr. Otto hat sich diese nothwendige Arbeit niemals geschenkt. Es ist doch immer an die Möglichkeit zu denken, dass unter gewissen Bedingungen Glykogen in die Leber aus dem übrigen Körper eingewandert ist.

3. M. Cremer hat die Möglichkeit, ob sein angeblich neu gebildetes Glykogen nicht aus dem Eiweiss entstanden sein könnte, gar nicht berücksichtigt.

Ich habe zur Erleichterung der Uebersicht sämmtliche Versuche Cremer's in folgender Tabelle zusammengestellt und auf Grund von Voit's Angaben eingetragen, wie viel Glykogen aus dem während der Versuchsdauer zersetzten Eiweisse möglicher Weise entstanden sein konnte. Zu Gunsten Cremer's habe ich die Annahme gemacht, dass der von Cremer nicht bestimmte Gehalt des Körpers an Glykogen mit dem der Leber übereinstimme, wie das ja bei den Fütterungsversuchen Otto's mit verschiedenen Hexosen sich herausgestellt hat. Für die Berechnung des aus Eiweiss gebildeten Glykogenes ist niemals der von Voit angegebene Maximalwerth benutzt, sondern stets der Mittelwerth.

Betrachtet man zunächst in der Tabelle nur den einen Stab, in dem der Gehalt der Leber an Glykogen nach der Fütterung mit Pentosen aufgezeichnet ist, so sieht man, dass überall — abgesehen von der aus der Reihe fallenden Nummer 8 — der Gehalt der Leber nur Bruchtheile eines Grammes beträgt, während nach Otto's Versuchen beim Huhne Gehalte vorkommen bis 5,37 g, beim Kaninchen bis 9,27 g[1]).

Die von Max Cremer nach Fütterung mit Pentosen beobachteten Glykogenwerthe der Leber sind so klein, dass sie möglicher Weise auch beobachtet worden wären, wenn Cremer gar nichts gefüttert hätte. Auch ist die Hungerzeit zu kurz bemessen. Er hat sogar 2 Mal nur 2½ Tage Hungerzeit. Selbst der Versuch 8, in dem beim Kaninchen ein höherer Glykogengehalt der Leber, nämlich 3,102 g, beobachtet wurde, beweist Nichts.

Bei diesem Kaninchen war der Procentgehalt der Leber an Glykogen 4,1. Das Kaninchen hatte 4 Tage gehungert. Ich[2]) habe bei einem Hunde, der 28 Tage gehungert und weder Hexosen noch Pentosen erhalten hatte, in der Leber noch 4,4 % Glykogen ge-

1) C. Voit, Zeitschr. f. Biol. Bd. 28 S. 263.
2) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 91 S. 121.

Max Cremer's Versuche, betreffend Fütterung von Pentosen.

Nr.	Thierart	Anfangsgewicht des Thieres in g	Endgewicht des Thieres in g	Wie viele Stunden nach Einnahme der Pentose wurde das Thier getödtet?	Gewicht der gefütterten Pentose in g	Gewicht des Glykogenes der Leber in g	Wie viel Glykogen konnte nach Voit aus zersetztem Eiweiss entstanden sein in der Leber? in g	Dauer des Hungers vor Einnahme der Pentose in Tagen	Ort in der Zeitschrift für Biologie Bd. 29, wo der Versuch verzeichnet steht Seite
1	Huhn	1089	1002	12	10,16 Xylose	**0,843**	**1,282**	$2^1/_2$	543
2	Huhn	—	1146	12	9,88 Arabinose	**0,278**	**1,469**	$2^1/_2$	544
3	Kaninchen	—	2836	12	30 Arabinose	**0,928**	**4,186**	4	544
4	Huhn	—	1045	12	9,973 Rhamnose	**0,376**	**1,340**	4	550
5	Huhn	—	882	12	15,0 Rhamnose	**0,208**	**1,131**	6	550
6	Kaninchen	2211	—	15	30,0 Rhamnose	**0,420**	**4,078**	5	550
7	Kaninchen	—	2675	16	30,0 Rhamnose	**0,426**	**5,264**	4	550
8	Kaninchen	—	2470	24	30,0 Rhamnose	**3,102**	**7,291**	4	551

funden. Ein Hund als Controlle für ein Kaninchen ist zwar unzulässig, aber doch noch besser als gar keine Controlle, wie es Max Cremer für zulässig hält.

Zur Beurtheilung der Pentosen-Versuche von M. Cremer bleibt noch ein wesentlicher Punkt zu besprechen übrig. Cremer erhob gegen die Pentosen-Versuche Salkowski's, wie schon oben bemerkt, den Einwand, dass wegen der längeren Versuchsdauer „die „Möglichkeit einer reichlicheren Bildung von Zucker aus Eiweiss „vielleicht gegeben“ sei. Meine obigen Rechnungen in der Tabelle zeigen, dass dieser Einwand auch für Cremer's Versuche in sehr entschiedener Weise gültig ist.

Max Cremer fasst nun seine Versuche in der Art auf, dass z. B. „die Xylose ebenfalls entschieden positiv im Sinne der „Külz'schen Definition die Glykogenbildung beeinflusst“. — Weniger dunkel ist die am Schlusse seiner Abhandlung verzeichnete Bemerkung:

„Meine Resultate zwingen nach keiner Richtung anzunehmen, „dass das nach ihrer Verfütterung vorgefundene Glykogen aus diesen „Pentosen stammt [1]).“

Damit sind wir durchaus einverstanden.

Dass die Pentosen in der That weder direct noch indirect die Glykogenbildung beeinflussen, ist zuerst von Johannes Frentzel unter Leitung von Prof. N. Zuntz in überzeugender Weise bewiesen worden.

J. Frentzel zeigt in einer Reihe von Versuchen, dass er Kaninchen durch Strychninvergiftung glykogenfrei machen kann. Er untersuchte stets nicht bloss die Leber, sondern auch die Muskeln. Er bediente sich der Methode von Fränkel sowie der von Brücke-Külz, um das Glykogen zu gewinnen. J. Frentzel schreibt vor, dass die Kaninchen mindestens 3 Tage lang Milchfütterung erhalten, nachdem sie 24 Stunden vor dem Beginn des Versuchs gehungert hatten; es kommt nach J. Frentzel wesentlich darauf an, dass die Einwirkung des Strychnins, welches als Nitrat in 0,1 %iger Lösung subcutan gegeben wurde, sich in lebhaften Krämpfen äussere, wenn man sicher sein will, dass das Glykogen des Thieres vollkommen zum Schwund gelangt. Der Zustand der Krämpfe soll wenigstens 5 Stunden festgehalten werden.

Bei das Leben bedrohenden Krämpfen wird die künstliche Athmung eingeleitet. Wenn man die glykogenfrei gemachten Thiere durch Chloralhydrat oder Urethan in dauernden Schlaf bringt, der

---

1) M. Cremer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 29 S. 552.

nicht länger als 12 Stunden dauert, so bleibt der Körper glykogenfrei. Da die Arbeit Frentzel's von grundsätzlicher Wichtigkeit und nicht ausreichend die Vorsichtsmaassregeln dargelegt sind, welche die absolute Glykogenfreiheit verbürgen, bat ich Herrn Professor Zuntz, unter dessen Leitung die Untersuchung entstanden ist, um genauere Angaben. „Man darf", so schreibt er mir, „die Thiere „während der 5 Stunden der Krämpfe keinen Moment aus den „Augen lassen, um sofort künstliche Respiration (durch Thorax-„compression) zu machen, wenn die Athmung stockt. Die Strychnin-„vergiftung muss so stark sein, dass einige Male künstliche Athmung „nöthig wird. Auch Frentzel verlor mehr als die Hälfte der „Thiere, weil sie nach einem starken Krampfanfall nicht wieder „zum Leben gebracht werden konnten. — Man thut gut, immer „etwa 3 Thiere gleichzeitig der Strychninisierung zu unterwerfen. „Häufige mechanische Reizung durch Zerren an den Beinen ist „darum empfehlenswerth, weil man dann mit weniger Strychnin „ausreicht. — Unbedingt nöthig ist, dass die Thiere vorher durch „wenigstens 3tägige Ernährung mit ausschliesslich Milch und nach-„folgend 1 bis 2 Tage Hunger darmrein gemacht werden. — Sämmt-„liche Versuche sind mit der älteren Külz'schen Methode gemacht [1])."

Als Stütze der Angaben von Frentzel mache ich darauf aufmerksam, dass F. Rosenbaum [2]), der unter Leitung von R. Böhm arbeitete, schon 1879 durch Strychninvergiftung das Glykogen in Leber und Muskeln zum Verschwinden brachte. Später hat E. Hergenhahn unter der Leitung von Eduard Külz umfassende Versuche über denselben Gegenstand an Fröschen und Kaninchen angestellt. Es ist ihm öfters gelungen, den Glykogengehalt der Leber und Muskeln zum Verschwinden zu bringen. Er bediente sich der Methode von Brücke-Külz. Eduard Külz [3]) sagt desshalb: „Die Strychninvergiftung ist der einzige Eingriff, den „man bis jetzt kennt, um bei Kaninchen das Muskel- wie das Leber-„glykogen in wenigen Stunden zum Schwund zu bringen; sie be-„ansprucht nicht nur wegen der Kürze der Zeit, in welcher der „Glykogenschwund bewirkt wird, sondern auch desshalb ein be-„sonderes Interesse, weil sie gegenüber der Vergiftung mit Phosphor „arseniger Säure und Chloroform mit pathologisch-anatomischen Ver-„änderungen der Leber nicht complicirt zu sein scheint."

Da nun Frentzel eine Reihe von Versuchen mittheilt, bei

1) N. Zuntz, Brief vom 15. Januar 1903 an E. Pflüger.

2) F. Rosenbaum. Dissertation. Dorpat 1879.

3) Eduard Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes S. 53. Marburg 1891.

denen ausnahmslos die strychninisirten Kaninchen absolut frei von Glykogen sind, muss man annehmen, dass er die nothwendigen Bedingungen zum Gelingen des Versuches zu beherrschen gelernt hat.

Zunächst zeigte nun Frentzel[1]), dass diese glykogenfreien Thiere nach Zufuhr von Traubenzucker wieder glykogenhaltig werden: Er beobachtete Werthe für das Gesammtglykogen von 4,165 g, 4,166 g, 5,10 g. Da dieses Glykogen auf Grund der Beweise Otto's aus dem eingeführten Zucker hervorgegangen ist, erkennt man, dass das Strychnin die synthetische Arbeit der Leberzelle nicht etwa gelähmt hat. Es ist desshalb nicht abzusehen, warum aus Pentose nicht ebenfalls Glykogen entstehen sollte, wenn diese ein Glykogenbildner ist.

Die Fütterung der glykogenfreien Thiere mit Xylose brachte keine Ablagerung von Glykogen in Leber und Muskeln hervor.

J. Frentzel[2]) glaubt desshalb bewiesen zu haben, „dass Xylose „nicht im Stande ist, im Thierkörper (Kaninchen) das bekannte „Glykogen oder ein, mit den für das bekannte Glykogen charakte-„ristischen Reagentien nachweisbares, bisher unbekanntes Glykogen „zu bilden.“

Ausserdem folgert Frentzel mit Recht, „dass Xylose auch „nicht im Stande ist, den Glykogenansatz im Thierkörper positiv zu „beeinflussen, nämlich dadurch, dass dieser Zucker durch seine „Oxydation ersparend auf andere direct glykogenbildende Stoffe z. B. „Eiweiss wirkt und auf diese Weise Glykogenansatz zu Wege „bringt.“

Die Untersuchung von J. Frentzel ist darum so wichtig, weil die Xylose ein echter Zucker ist und so wenig in seiner chemischen Constitution vom Traubenzucker abweicht, aber gleichwohl von der Leber nicht in Glykogen verwandelt werden kann.

Nach J. Frentzel hat E. Salkowski[3]) die Frage der Beziehung der Pentosen zur Glykogenbildung nochmals aufgenommen. Er glaubt eine geringe Vermehrung des Leberglykogenes nach Fütterung mit l-Arabinose beobachtet zu haben. Seine Arbeit leidet an dem Mangel, dass er gar keine Controllversuche angestellt hat. Er nimmt einfach an, dass ein Huhn nach 4 Hungertagen, ein Kaninchen nach 5 bis 6 nur noch Spuren von Glykogen in seinem Körper beherbergt.

---

1) J. Frentzel, Pflüger's Archiv Bd. 56 S. 285.
2) J. Frentzel, Pflüger's Archiv Bd. 56 S. 288.
3) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 32 S. 393. 1901.

Nach den Analysen von Eduard Külz[1]) kommt in der Leber eines Kaninchens nach 6 Hungertagen eine Glykogenmenge vor, die in minimo 0,1026 g, in maximo 0,3291 g betrug. Nun verhalten sich Thiere, die aus verschiedenen Lebensbedingungen stammen, nicht gleich. Es ist also die reine Willkür, wenn E. Salkowski behauptet, dass die Fütterung mit Pentose eine Steigerung des Glykogengehaltes der Leber bewirkt habe. E. Salkowski gibt aber zu, dass wegen des geringen Betrages der Steigerung das neugebildete Glykogen aus dem zersetzten Eiweiss abgeleitet werden könne. Denn da er nachgewiesen zu haben glaubt, dass der grösste Theil der gefütterten Arabinosen dem Stoffwechsel anheimgefallen und verwerthet worden sei, meint er, dass das Leberglykogen hierdurch eine Ersparniss erfahren habe.

Von hervorragendem Interesse sind noch die Versuche von C. Neuberg und J. Wohlgemuth[2]) über das Schicksal der 3 Arabinosen im Kaninchenleib. Es wurden nur d- und r-Arabinose mit Rücksicht auf die Glykogenbildung untersucht. Mit grösster Entschiedenheit konnte der negative Erfolg festgestellt werden: denn die Leber war entweder frei von Glykogen oder enthielt nur Spuren, die in maximo 0,003 g ausmachten. Es erscheint sehr bemerkenswerth, dass nach C. Neuberg und J. Wohlgemuth[3]) die Arabinosen zwar zum Theil unverändert durch den Harn ausgeschieden werden, ein sehr grosser Theil aber vom Organismus verwerthet wird, ohne dass die Leber im Stande ist, daraus auch nur eine Spur von Glykogen zu bilden.

Jedenfalls stimmen also C. Neuberg, J. Wohlgemuth, Cremer, Frentzel und Salkowski darin überein, dass die Entstehung von Glykogen aus Pentosen nicht bewiesen ist.

Zu den Stoffen, welche als Glykogenbildner wegen ihres Gehaltes an den Atomgruppen HCOH noch in Betracht kommen, gehört das Glycerin, welches ja ausserhalb des lebendigen Organismus bei Be-

---

1) Eduard Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes S. 32. Marburg 1891.

2) C. Neuberg und J. Wohlgemuth, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 35 S. 41. 1902.

3) C. Neuberg und J. Wohlgemuth, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 35 S. 54. 1902.

nutzung gemässigter Oxydation in echten Zucker, und zwar Hexose, übergeführt werden kann.

v. Deen[1]) hat (1861) das Glycerin zuerst als Glykogenbildner zu erweisen gesucht durch Versuche, deren Mangelhaftigkeit bereits durch G. Meissner[2]) hinreichend klargelegt worden ist. — Eine nochmalige Besprechung dieser Mängel hat keinen Zweck. — Versuche von grösserem Werthe sind dann von Sigmund Weiss[3]) 1873 durchgeführt. Hühner wurden erst durch geeignete Ernährung und Hunger möglichst glykogenarm gemacht, dann mit Glycerin gefüttert und nach Tödten das Glykogen der Leber bestimmt. Zu jedem Fütterungsversuch stellte er einen Controllversuch an.

Das Ergebniss ersieht man aus folgender Tabelle.

Nr.	Glykogengehalt der Leber der Controllthiere bezogen auf 1 kg Körpergewicht am Ende des Versuches in g	Glykogengehalt der Leber der mit Glycerin gefütterter Thiere bezogen auf 1 kg Körpergewicht am Ende des Versuches in g
1	0,1100	0,9804
2	0,1725	1,3630
3	0,2530	1,2540
4	0,0540	1,9730
5	0,0540	0,5750

Es fand sich also in der Leber der mit Glycerin gefütterten Thiere 5 bis 36 Mal mehr Glykogen als in der Leber der Controllthiere.

B. Luchsinger[4]) hat die Ergebnisse von S. Weiss bestätigt. Er bringt einige Versuche, die am Huhn, und einen, der am Kaninchen angestellt ist, unter Berücksichtigung des Glykogenes der Muskeln des Kaninchens. Die Versuche Luchsinger's geben kleinere Glykogenwerthe für die Leber.

Die Analysen von S. Weiss und Luchsinger sprechen in der That für einen positiven Einfluss, den das Glycerin auf den Glykogengehalt der Leber ausübt. Ebenso gewiss ist aber, dass die

1) J. van Deen, Archiv für die holländischen Beiträge Bd. 3 S. 25 und 61. — Tydschrift vor Geneeskunde 1861 p. 67.

2) G. Meissner in Henle-Meissner's Jahresbericht für 1861 S. 289 und 1862 S. 319.

3) Sigmund Weiss, Sitzungsber. d. kaiserl. Akad. d. Wissensch. zu Wien Bd. 67 Abth. 3 S. 5. 1873.

4) B. Luchsinger, Pflüger's Arch. Bd. 8 S. 289. 1874.

Versuche an gewissen Mängeln leiden, welche die Beweiskraft aufheben.

S. Weiss und B. Luchsinger haben das Glykogen durch Extraction mit siedendem Wasser bestimmt und als Index das Aufhören der Glykogenreaction benutzt. Durch die Untersuchungen von F. W. Pavy[1]), R. Külz[2]) und Nerking[3]) ist festgestellt, dass man auf diese Weise nur einen Theil des Glykogenes erhält. Wenn nun das Glycerin irgend einen Einfluss auf den Chemismus der Leber ausübt, so ist es nicht unmöglich, dass in Folge dessen die Extraction des Glykogenes mit Wasser erleichtert wird.

Ein anderes Bedenken liegt in dem Umstande, dass beide Forscher nur das Glykogen der Leber bestimmten und das des übrigen Körpers vernachlässigten. Es ist ja wahrscheinlich, dass eine Zunahme des Leberglykogenes in diesen Fällen nicht durch eine Wanderung des Muskelglykogenes nach der Leber bedingt war. Sicherheit liegt aber nicht vor. Also auch darum sind die Versuche nicht beweiskräftig.

Endlich bleibt noch die Voit'sche Correctur zu beachten. Da hiernach 1 kg Huhn in 8 Stunden 0,855 g Glykogen in der Leber möglicher Weise aus Eiweiss bildet und die Zeit vom Augenblick der Eingabe des Glycerins bis zur Tödtung bis 25 Stunden betrug, so würden 2,465 g Glykogen in dem Versuch von Weiss erklärbar sein, ohne auf das Glycerin greifen zu müssen. Damit fällt die Beweiskraft aller Versuche.

Nach Seegen[4]) wächst der Zuckergehalt von Leberbrei, wenn Glycerin hinzugegeben wird. Seegen folgert, dass das Glycerin sich in Zucker verwandelt habe. Dass der Zucker nicht aus einer anderen Quelle stammt, hat Seegen nicht bewiesen.

Eduard Külz hat ebenfalls das Glycerin mit Beziehung auf seine Fähigkeit, die Glykogenbildung zu beeinflussen, untersucht. Er bringt 4 Versuche an Hühnern, die 6 Tage gehungert haben. Das mittlere Gewicht der 4 Hühner ist = 1220 g. Der mittlere absolute Glykogengehalt der 4 Lebern 12 Stunden nach Injection des Glycerins ist = 1,075. Also

1 kg Huhn . . . . = 0,881 g Glykogen
Nach Voit aus Eiweiss in 12 Stunden möglich 1,282 g „

1) F. W. Pavy, The Physiology of the Carbohydrates p. 123 and 125. London 1894.

2) Richard Külz, Zeitschr. f. Biol. Bd. 22 S. 194. 1886.

3) Josef Nerking, Pflüger's Archiv Bd. 81 S. 29 u. 33, Bd. 85 S. 318. 1900—1901.

4) Seegen, Pflüger's Archiv Bd. 39 S. 138 ff.

Dabei ist noch nicht einmal das Restglykogen berücksichtigt und zur Berechnung des aus Eiweiss entstandenen Glykogenes Voit's Mittelwerthe, nicht der Maximalwerth benutzt.

Zieht man aber in Betracht, dass die Voit'sche Correctur sehr wahrscheinlich unberechtigt ist, so bleibt eine gewisse Wahrscheinlichkeit für die Annahme, dass Glycerin ein Mutterkörper des Glykogenes sein könnte. Denn durch gemässigte Oxydation, die zu Aldehydbildung führt, könnte ohne Wasseraustritt aus zwei Aldehydmolekülen 1 Molekül Dextrose entstehen. — Wir haben später Veranlassung, noch einmal auf das Glycerin als Zuckerquelle zurückzukommen. —

Das Gesammtergebniss dieser Untersuchung über die Entstehung des Glykogenes aus Kohlehydraten führt, wenn man nur das absolut Bewiesene zulässt, zu der Folgerung, dass die Leber nur aus Dextrose und Laevulose Glykogen zu bilden vermag.

Aber es darf nicht verschwiegen werden, dass selbst die für Dextrose und Laevulose beigebrachten Beweise auch noch eine schwache Seite haben. Es ist bei ihnen die Voraussetzung gemacht, dass das Fett als Zuckerquelle nie in Betracht kommen könne. Diese Voraussetzung kann nicht mehr als gesichert gelten. Bei Prüfung aller in Betracht kommenden Verhältnisse erkennt man aber doch, dass die gegenwärtig allgemein zugelassene Vorstellung eine ausserordentlich grosse Wahrscheinlichkeit darbietet. Gewissheit liegt jedoch nicht vor.

Ueber die Entstehung des Glykogenes aus Eiweiss.

Nachdem eine allgemeine Uebereinstimmung erzielt ist darüber, dass in erster Reihe die Kohlehydrate als Muttersubstanzen des Glykogenes anzusehen sind, macht sich die Thatsache auffallend bemerkbar, dass nicht alle Arten von Kohlehydraten von der Leber zu Glykogen verarbeitet werden können. Sogar echte Zucker: wie der Rohrzucker, der Milchzucker, die Pentosen, sind keine Glykogenbildner. Wenn die Leberzelle nicht einmal gewisse echte Kohlehydrate zu Glykogen verarbeiten kann, so würde es sehr merkwürdig sein, wenn sie Stoffe, die in ihrer chemischen Constitution durchaus verschieden von den Kohlehydraten sind, zu Glykogen umbilden könnte.

Wir wissen heute, dass es Eiweissstoffe gibt, die, wie das Caseïn, kein Kohlehydrat im Molekül enthalten, während andere bisher als Eiweiss angesprochenen Substanzen chemisch gebundenes Kohlehydrat enthalten. Diese letzteren Substanzen, die sogenannten Glyko-

proteïne, können als Glykogenbildner möglicher Weise in Betracht kommen, weil sich von ihnen mehr oder weniger leicht Zucker abspalten lässt.

Es wird demgemäss unsere Aufgabe sein, zu untersuchen, ob Fälle vorkommen, welche uns zu der Annahme zwingen, dass bei der Ausscheidung des Zuckers während der Glykosurie die Glykoproteïne betheiligt sind. Ganz dieselbe Frage muss bei Untersuchung anderer Stoffe, aus denen bei Fütterung Glykogen zu entstehen scheint, beachtet werden.

Cl. Bernard, der Entdecker des Glykogenes, war der Ansicht, dass dasselbe aus Eiweiss entstehe.

Er zeigte vor Allem, dass in der Leber des Hundes, der Monate lang nur mit Fleisch ernährt worden war, reichlich Glykogen enthalten sei. Bernard behauptete, dass in dem gefütterten Fleische selbst weder Glykogen noch Zucker nachgewiesen werden könne.

Er betonte, dass bei Fleischnahrung kein Zucker im Blute der V. portae, wohl aber in dem der V. hepatica sich vorfinde. Cl. Bernard behauptet dasselbe für den nach Nahrungsentziehung eintretenden Zustand.

Wir wissen heute bestimmt, dass alles Fleisch Glykogen enthält. Die wesentliche Voraussetzung Cl. Bernard's war also nicht richtig, und desshalb beweist der Versuch, wie schon E. Külz[1]) hervorhob, nichts.

Bernard[2]) hat ferner Fliegenmaden auf gekochtem Eiweiss oder ausgewaschenem Fleisch gezüchtet und behauptet, dass sie ungeheure Mengen von Glykogen bilden.

Vorerst erinnere ich an folgende Thatsachen: Das Eiweiss der Vogeleier enthält Zucker; Finn[3]) gibt als Mittel aus 25 Analysen für das Eiweiss eines Hühnereies 0,08 bis 0,09 g Traubenzucker an, Meissner[4]) 0,23 g. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten Lehmann[5]), Barreswill[6]), Salkowski[7]).

Eine genaue Nachprüfung der Untersuchung von Cl. Bernard unternahm Eduard Külz[8]). 72 g frische Eier von Musca vomi-

---

1) E. Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes S. 9. 1891.
2) Cl. Bernard, Leçons sur le Diabète p. 464. 1877.
3) Finn, Experim. Beiträge zur Glykogen- und Zuckerbildung in der Leber S. 22. Dissertation. Würzburg 1877.
4) G. Meissner, Zeitschr. f. ration. Med. 3. R. Bd. 7 S. 12.
5) Lehmann, Lehrbuch d. physiol. Chemie Bd. 1 S. 271. 1853.
6) Barreswill, Journ. f. prakt. Chemie Bd. 50 S. 134.
7) E. Salkowski, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1893 Nr. 30.
8) Eduard Külz, Pflüger's Archiv Bd. 24 S. 71. 1881.

toria wurden in zwei gleiche Hälften getheilt. Die eine Hälfte wurde sofort auf Glykogen nach Brücke untersucht und zwar mit negativem Resultat. Die andere Hälfte der Eier liess E. Külz mit dem gekochten und zerschnittenen Weissen einiger Hühnereier in einem geeigneten Glase mehrere Tage stehen. Es gelang nicht, daraus in wägbarer Menge eine reine Substanz zu gewinnen, die als Glykogen hätte angesprochen werden können. Mehrmalige Wiederholung des Versuches mit viel grösseren Massen von Thieren ermöglichte die Gewinnung einer geringen Menge unreinen Glykogenes. — Um zu entscheiden, ob die Fliegenmaden überhaupt Glykogen enthalten, hat E. Külz 239 g auf Pferdefleisch gezüchteter Thiere nach Brücke verarbeitet. Die Maden waren mit Kalilauge zerkocht worden, der Alkoholniederschlag wurde nach dem Waschen und Trocknen wieder gelöst, filtrirt, das Filtrat von Neuem mit dem Brücke'schen Reagens gefällt, unter Umständen die ganze Procedur nochmals wiederholt. Schliesslich erhielt E. Külz 0,42 g annähernd reines Glykogen. Die Versuche wurden wiederholt durch Züchtung der Thiere auf Fleisch. Das erhaltene „chemisch reine" Glykogen wurde zur Elementaranalyse benutzt und zur Feststellung des specifischen Drehungsvermögens.

E. Külz hat also die Versuche von Claude Bernard bestätigt. Es bleibt nur zu bemerken, dass das Fleisch Kohlehydrate, vor Allem Glykogen enthält, welches man nicht vollständig durch Auswaschen entfernen kann, wie es Cl. Bernard beabsichtigte. Denn R. Böhm[1]) sowohl wie besonders Richard Külz[2]) haben bewiesen, dass man nicht durch Auswaschen, ja, nicht einmal durch Auskochen im Dampftopf das Glykogen den Organen vollständig entziehen kann.

Wenn also die Maden in ihrem Körper Glykogen anhäuften, so erklärt sich dies aus dem Glykogen, welches sie aus dem Fleisch als Nahrung aufnahmen, und es liegt keine Berechtigung vor, das Eiweiss des Fleisches als Muttersubstanz heranzuziehen.

Eduard Külz wiederholte nun nochmals die Versuche, indem er 50 g Fliegeneier auf Eiweisswürfel streute und züchtete. Die Maden entwickelten sich langsamer und ungleichmässiger als auf Fleisch, und es wurden schliesslich nur 0,03 g Glykogen erhalten.

Da aber die gebotene Nahrung der Eiweisswürfel Zucker enthält, bietet das Ergebniss auch keine Gewähr dafür, dass die kleine Glykogenmenge nicht aus dem Zucker und den Kohlehydraten der Eiweissnahrung entstanden ist.

1) Böhm, Pflüger's Archiv Bd. 23 S. 44. 1880.
2) Richard Külz, Zeitschr. f. Biol. Bd. 22 S. 102. 1886.

Um die Bedeutung des Eiweiss und der Stärke für die Glykogenbildung noch weiter zu erforschen, fütterte Bernard[1]) (9. December 1858) 2 Hunde verschiedener Race, nachdem sie 8 Tage gehungert hatten, mehrere Tage so, dass der Wolfshund Fibrin, der Jägerhund Stärke erhielt. Bei dieser Nahrung nahm der Wolfshund an Gewicht zu, der Jägerhund ab. Wenn ein Thier, wie dieser Wolfshund, so viel eiweissreiche Nahrung (Fibrin) erhält, dass er an Gewicht zunimmt, wird bekanntlich der Stoffwechsel nur durch Eiweiss bestritten und alles zugeführte oder im Körper vorhandene Fett und Kohlehydrat gespart. Hatte also nach 8 Hungertagen der Wolfshund bei Beginn der Fibrinfütterung noch Glykogen in seiner Leber, so blieb dies bis zur Tödtung unversehrt aufbewahrt. Dass der Wolfshund nach 8 Hungertagen noch Glykogen in seiner Leber gehabt haben kann, wird dadurch bewiesen, dass ich nach 28 Hungertagen aus der Leber eines grossen Hundes noch über 22 g Glykogen erhalten konnte. Viele Beispiele aus der Literatur bezeugen, dass die Leber eines Hundes nach 8 Hungertagen nicht allein nicht als frei von Glykogen betrachtet werden kann, sondern meist noch sehr erhebliche Mengen desselben enthält. Dass der Wolfshund also nach Abschluss der Fibrinfütterung noch Glykogen in seiner Leber hatte, ist nicht merkwürdig, und ist verträglich damit, dass sich gar kein Glykogen neu gebildet, ja, dass das ursprünglich reichlich vorhandene sich vermindert hat.

Der Jägerhund hatte an Gewicht abgenommen, lebte also auf Kosten seines eigenen Körpers. In diesem Falle vollzieht sich der Stoffwechsel vorzugsweise auf Kosten von Fett und Kohlehydrat. Wenn also auch die in der Nahrung zugeführte Stärke Glykogen in der Leber erzeugte, wurde dasselbe sofort wieder verbraucht.

Cl. Bernard schloss nun aus der wässerigen Abkochung der Leber der beiden Hunde, dass bei dem Wolfshund eine Glykogenbildung stattgehabt, nicht aber bei dem Jägerhund. Er schliesst dies daraus, dass der Leberauszug des Fibrin-Hundes stark, der des Stärke-Hundes nur wenig opalisirte. Es ist möglich, dass Bernard sich hierbei nicht täuschte. Es ist aber gewiss, dass nach häufig wiederholten Abkochungen der Leber schliesslich nicht selten Auszüge erhalten werden können, die fast kein Glykogen mehr enthalten und doch stark opalisiren.

Es ist bemerkenswerth, dass Cl. Bernard noch 1877 diese 1858 angestellten Versuche veröffentlicht und erklärt: „Ce résultat „— semble indiquer, que l'organisme animal ne peut

1) Cl. Bernard, Leçons sur le Diabète p. 541. 1877.

„pas former du glycogène avec un corps ternaire seul, „mais qu'il le peut avec des substances plus complexes „comme la fibrine."

Cl. Bernard hat also seine ursprüngliche Ansicht festgehalten. Aber er ist unsicher. Denn in demselben Buch sagt er[1]):

„La matière sucrée sortant de l'intestin est en partie retenue „dans le foie sous forme de matière glycogène. Nous reviendrons „sur cette sorte de métamorphose régressive, parce que c'est là un „des phénomènes les plus intéressants pour la physiologie générale en „ce sens qu'il rapproche la nutrition chez les animaux de la nutrition „chez les végétaux. Il explique pourquoi on trouve toujours chez „les animaux nourris avec des féculents une plus grande proportion „de glycogène que chez les animaux nourris exclusivement à la „viande."

Wenn diese Darlegung keinen Zweifel zu lassen scheint, dass Cl. Bernard den Zucker als eine Muttersubstanz des Glykogenes betrachtet, so äussert er sich an anderen Stellen desselben Buches wieder so, dass dadurch die Unsicherheit seiner Ansichten deutlich hervortritt[2]):

„Dans l'état physiologique cependant nous avons constaté que „le sucre favorise la formation de la matière glycogène, soit en „se fixant directement dans le foie après déshydration, „soit indirectement par une sorte de **théorie d'épargne** „admise par certains auteurs, d'après laquelle l'organisme recevant „du sucre garderait en réserve le glycogène qu'il forme dans le „tissu hépatique."

Wir wenden uns nunmehr zu den Versuchen von Stokvis[3]). Derselbe fütterte Hunde mit Pferdefleisch und wies dann Zucker in der Leber nach. Da nun das Pferdefleisch reich an Glykogen ist, so erklärt sich der Zuckergehalt der Leber auf sehr einfache Weise. Stokvis hatte in dem gefütterten Fleisch keinen Zucker nachweisen können und glaubte desshalb, dass das Fleisch kein Kohlehydrat enthalte. Das war verzeihlich, weil zur Zeit dieser Versuche das Glykogen noch nicht entdeckt war.

Tscherinow[4]) hat im Laboratorium von Ernst Brücke in Wien an Hühnern, die 2 Tage gefastet hatten, 4 Fütterungsversuche

1) Cl. Bernard, Leçons sur le Diabète p. 271. 1877.

2) Cl. Bernard, Leçons sur le Diabète p. 424. 1877.

3) Stokvis, Bijdragen tot de Kennis van zuckervorming in de lever. Dissert. inaug. Amsd. 1856.

4) Tscherinow, Sitzungsber. d. kaiserl. Akademie d. Wissensch. zu Wien Bd. 51 Abth. 1 u. 2 S. 412. 1865. — Virchow's Archiv Bd. 47 S. 102. 1869.

angestellt, wobei theils Fibrin mit Fett, theils Fleisch gefüttert wurde. Bei Fibrinfutter fand er in der Leber 0,14 und 0,38 % Glykogen; da nun Külz[1]) bei Hühnern, nachdem sie sogar 6 Tage gehungert hatten, noch bis 0,95 % Glykogen fand, sind diese Versuche keine Beweise für die Entstehung von Glykogen aus Eiweiss. Bei Fütterung mit Fleisch fand Tscherinow 1,06 bis 1,71 % Glykogen, also eine Spur mehr, als man auch bei sechstägigem Hungern beobachten kann. Da das gefütterte Fleisch sicher Glykogen enthielt, ist es nicht unverständlich, dass der Glykogengehalt der Leber ein wenig zugenommen hat. Uebrigens spricht sich Tscherinow nicht deutlich über die Beziehung der Eiweissnahrung zur Glykogenbildung aus.

Auf das Ungenügende der Methode, deren sich Tscherinow zur Bestimmung des Glykogenes bedient hat, wurde schon von B. Schöndorff[2]) hingewiesen. Es bietet kein Interesse, an dieser Stelle nochmals darauf einzugehen.

Von E. Külz[3]) wurden auch die Versuche, welche Sigmund Weiss[4]) in E. Brücke's Laboratorium an Hühnern angestellt, als Belege für die Entstehung von Glykogen aus Eiweiss angeführt.

Weiss fütterte die Hühner 10 Tage lang so reichlich mit Rindfleisch, dass jedes Huhn 1/2 bis 2/3 Pfund erhielt. Da das Fleisch nicht frei von Glykogen vorausgesetzt werden darf, musste sich eine grosse Menge desselben in der Leber anhäufen; denn der Stoffwechsel wurde durch Eiweiss allein bestritten, da dieses in überschüssiger Menge zugeführt worden ist und dann alle anderen Stoffe aus dem Stoffwechsel verdrängt. Nach der Fleischfütterung ging Weiss zu einer 5 Tage dauernden Fütterung mit Fibrin über. Wäre dies hinreichend gewesen, um den Bedarf zu decken, so würde das durch die Fleischfütterung in der Leber aufgestapelte Glykogen sich unvermindert erhalten haben. Da die Thiere aber während der Fibrinfütterung an Gewicht abnahmen, musste das Glykogen angegriffen werden, so dass sich in 6 Versuchen nach Ablauf der 5 tägigen Fibrinfütterung in der Leber nur kleine Mengen vorfanden. Der grösste Betrag war 0,214 g[5]) und einmal sogar[6]) 0,301 g in

---

1) Eduard Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes S. 20. Marburg 1891.

2) B. Schöndorff, Pflüger's Archiv Bd. 82 S. 65 ff.

3) Eduard Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes S. 9. Marburg 1891.

4) S. Weiss, Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wissensch. Wien Bd. 51 Abth. 3 S. 5.

5) Weiss, a. a. O. S. 13.

6) Weiss, a. a. O. S. 12.

der Leber: ohne Zweifel Restglykogen, welches aus den Tagen reichlichster Fleischmästung sich ableitet. E. Külz[1]) berichtet, dass Hühner, die sogar 6 Tage gehungert hatten, noch 0,1788 g Glykogen in der Leber beherbergten.

F. W. Dock[2]) berichtet, dass ein seit 2 Tagen nüchternes Kaninchen nach Eingabe von 90 g Weisses von Hühnereiern „keine Spur“ von Glykogen in der Leber hatte, als es 6 Stunden nach der letzten Eingabe getödtet wurde, E. Külz[3]) hat bei zehn Kaninchen, die 6 Tage gehungert hatten, immer Glykogen in der Leber gefunden von 0,33 bis 0,90 %, oder absolut von 0,1026 bis 0,3283 g. — Es ist ein neuer Beweis von der grossen individuellen Verschiedenheit im Glykogengehalt der Leber. Uebrigens kann man durch einen einzigen Versuch so wichtige Fragen nicht entscheiden.

Luchsinger[4]) liess ein Huhn 1 1/2 Tage fasten, das Gewicht war nunmehr 1235 g; er reichte dem Thiere dann 2 Tage feingehacktes, ausgesottenes Rindfleisch, und zwar täglich 1/4 Pfund; das Gewicht stieg auf 1280 g. Dann erhielt das Huhn 5 Tage hindurch täglich 1/4 Pfund in Kochsalz gequollenes Fibrin. Das Gewicht des Thieres sank auf 1200 g, zum Beweis, dass die Nahrung ungenügend war und in Folge dessen das wenige Glykogen aus der Leber verschwand. Es fanden sich in der Leber nur „unwägbare Spuren“, die aber durch die Jodreaction nachweisbar waren. Dieser Versuch kann desshalb nicht als Stütze gebraucht werden für die Behauptung, dass aus Eiweiss kein Glykogen entstehen könne. Er beweist nichts.

Naunyn[5]) hat bei Hühnern, die mit **ausgekochtem** Fleisch gefüttert wurden, ohne dass sie vorher durch Nahrungsentziehung glykogenarm gemacht worden waren, in der Leber und den Muskeln Glykogenmengen gefunden, die man bei Hühnern antreffen kann, welche 6 Tage gar keine Nahrung erhielten. E. Külz hat mit Frerichs[6]) den Beweis geliefert, dass das von Naunyn gefütterte Fleisch nicht glykogenfrei war, wie Naunyn annahm. Das gilt heute desshalb mit unbedingter Sicherheit, weil durch die in meinem

---

1) Eduard Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes S. 20 (Külz' Tabelle VIII). Marburg 1891.

2) F. W. Dock, Pflüger's Archiv Bd. 5 S. 576.

3) Eduard Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes S. 32. Marburg 1891.

4) Pflüger's Archiv Bd. 8 S. 292.

5) Naunyn, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 3 S. 93. 1875.

6) E. Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes S. 10. 1891.

Laboratorium von Dr. J. Nerking[1]) ausgeführten Untersuchungen festgestellt ist, dass man der Leber und den Muskeln durch viele Tage fortgesetztes Kochen mit Wasser alles Glykogen nicht entziehen kann. Naunyn hat das zu verfütternde Fleisch bis 14 Tage lang ausgekocht; Nerking zeigte, dass noch längeres Kochen nicht ausreicht. Denn endlich wird durch kochendes Wasser scheinbar gar kein Glykogen mehr ausgezogen, und trotzdem kann die Aufschliessung mit Kalilauge noch beträchtliche Mengen liefern.

Wie schon E. Külz hervorhob, findet sich unter Naunyn's Versuchen nur ein einziger, bei dem der Gehalt der Leber an Glykogen den der Hungerleber überschreitet. Es handelt sich um 3,5 % Glykogen. E. Külz hält diesen Versuch für positiv, was ich bestreite. Denn da die Hühner vor Beginn der Fleischfütterung keine längere Nahrungsentziehung durchgemacht hatten, besassen einige Lebern vielleicht 10 % Glykogen. Wurden die Thiere nun mit Fleisch gemästet, so vollzog sich der Stoffwechsel auf Kosten von Eiweiss, so dass das aufgestapelte Glykogen und Fett nicht angegriffen wurde. Gerade dieses Thier, welches 3,5 % Glykogen in der Leber besass, ist mit Fleisch gestopft worden. Wenn also eines von den Versuchshühnern Naunyn's nach der Tödtung selbst 10 % Glykogen in der Leber gehabt hätte, würde das nichts beweisen für die Entstehung von Glykogen aus Eiweiss.

Ich halte es desshalb nicht für nothwendig, auf die anderen Mängel der Untersuchungen Naunyn's einzugehen, welche E. Külz[2]) bereits richtig gekennzeichnet hat.

Unter der Leitung von C. Voit hat Siegfried Wolffberg den Beweis zu liefern gesucht, dass Eiweissnahrung Glykogenanhäufung in der Leber zur Folge hat. Da diese Arbeit in der medicinischen Welt eine besonders günstige Aufnahme fand, so bin ich doppelt gezwungen, die Verfehltheit derselben klar zu legen und zu begründen.

1. Wolffberg[3]) hatHühner, die 2 Tage gehungert hatten, mit Fleisch gefüttert, das er für glykogenfrei hielt.

„Sehr mageres todtenstarres Pferdefleisch wird in platte Riemen „geschnitten, aus denen man mit möglichster Sorgfalt alle nicht „muskulösen Theile entfernt. Die Riemen werden in warmer Luft „getrocknet, dann im Mörser zu feinstem Pulver gestossen. Von „diesem Pulver wussten wir, dass es wegen der stark sauren Reaction

1) J. Nerking, Pflüger's Archiv Bd. 81 S. 636. 1900.
2) E. Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes S. 10. 1891.
3) S. Wolffberg, Zeitschr. f. Biol. Bd. 12 S. 177. 1876.

„beim Eintrocknen frei ist von Kohlehydraten. — — Von Prof. Voit „ist ein so zubereitetes Pulver schon früher öfter benutzt worden."

Ich habe oft saures Pferdefleisch untersucht und darin 1 bis 2 % Glykogen gefunden. Auch E. Külz[1]) hat durch besondere Versuche den Beweis geliefert, das Fleisch, welches auf die von Wolffberg befolgte Art behandelt worden ist, immer noch Glykogen enthält. Da E. Külz zu dieser Prüfung Kuh- und Ochsenfleisch und nur ein Mal Pferdefleisch benutzte, so ist sein Ergebniss von grösserem Gewicht. Denn das Pferdefleisch zeichnet sich ja durch den ungeheuren Reichthum an Glykogen aus.

E. Külz[2]) hat zur Prüfung der Angaben von Wolffberg seine Untersuchungsergebnisse in folgender Tabelle zusammengestellt.

Nr.	Ursprung und Herstellung des Fleischpulvers	Gewicht des Fleischpulvers in g	Gehalt des Pulvers an aschefreiem Glykogen
1	Pferdefleischpulver, das von einem auswärtigen physiologischen Institute bezogen und genau nach Wolffberg's Vorschrift bereitet wurde.	50	0,097 %
2	Mageres Kuhfleisch wird mit der Hackmaschine zerkleinert, auf Holzteller ausgebreitet, an der Sonne getrocknet und pulverisirt.	30	0,055 %
3	Kuhfleisch von demselben Thiere wie in Versuch 2 wird in feine Riemen zerschnitten, an der Sonne getrocknet und im Mörser zerstampft.	30	0,134 %
4	Von Fett und Sehnen befreites Ochsenfleisch wird in feine Riemen zerschnitten, an der Sonne getrocknet und im Mörser zerstampft.	32	0,302 %

Da also Wolffberg glykogenhaltiges Fleisch in Mengen fütterte, welche Gewichtszunahme des Thieres erzielten, und dann in der Leber Glykogenmengen gefunden wurden, die gering waren und die wohl sogar bei Hungerthieren vorkommen können, so darf man dies Leberglykogen nicht aus dem gefütterten Eiweiss, sondern muss es aus dem gefütterten Glykogen ableiten. Külz hat bei Hühnern. die

1) E. Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes S. 13.

2) E. Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes S. 13 (Külz' Tabelle IV). 1901.

6 Tage gehungert hatten, noch nahezu 1 % Glykogen in der Leber gefunden; Wolffberg's[1]) Hühner ergaben in den beiden von ihm ausgeführten Versuchen einmal 1,56 %, das andere Mal 1,45 % Leberglykogen. Wolffberg's Hühner hatten aber nur 2 Tage vor Beginn der Fleischfütterung gehungert, mussten also noch glykogenreicher sein als die von E. Külz — ganz abgesehen davon, dass ihnen mit der Nahrung Glykogen zugeführt worden war. —

2. Es fehlt bei S. Wolffberg eine Untersuchung, welche feststellt, wie viel Glykogen in dem Körper der Hühner gefunden werden kann, wenn man sie 2 Tage unter den von diesem Forscher innegehaltenen Bedingungen hungern lässt. Eine Controlle ist doch immer nöthig, wenn durch die Fütterung nicht sehr starke Glykogenanhäufungen erzeugt werden.

3. Ein weiterer schwerer Fehler liegt in der Art, wie Wolffberg[2]) das Glykogen bestimmt hat. Die von E. Külz[3]) bereits geltend gemachten Einwände sind sehr richtig, genügen aber nicht, weil er nicht hervorhebt, dass Wolffberg sich damit begnügt hat, Leber und Muskeln so lange nur mit Wasser auszukochen, bis der Auszug nicht mehr opalisirt. Wolffberg konnte auf diese Weise einen grossen Theil des Glykogenes nicht erhalten, welches nur durch Aufschliessen mit Kali gewonnen werden kann. S. Wolffberg's analytische Zahlen sind also durchaus unrichtig.

4. S. Wolffberg[4]) hat dann noch einen directen Beweis zu liefern gesucht, indem er von dem, wie er behauptet, durch Pettenkofer und Voit erbrachten „strikten Nachweis“ (!!!) ausging, „dass die Kohlehydrate im Organismus nicht in Fett „verwandelt werden“. Sie schützen nach C. Voit und S. Wolffberg nur das Fett oder die Kohlehydrate, welche aus dem Eiweisse abgespalten werden.

Wolffberg fütterte zu dem Ende Hühner nach 2 Hungertagen mit Eiweiss und Zucker in zwei Versuchsreihen. — In der ersten Versuchsreihe wurde immer dieselbe Eiweissmenge mit wachsenden Zuckermengen gefüttert. Hierbei fand sich, dass die Leber um so mehr Glykogen enthielt, je grössere Zuckermengen gereicht worden waren. Daraus folgt wohl nicht, dass das Glykogen aus dem Eiweiss entstanden sein musste. Auch macht sich das selbstverständliche Ergebniss nur geltend, wenn die Versuche, je nachdem sie passen, in die Reihe aufgenommen oder ausgeschaltet

1) Wolffberg, Zeitschr. f. Biol. Bd. 12 S. 278.
2) Wolffberg, Zeitschr. f. Biol. Bd. 12 S. 277.
3) E. Külz, Jubiläumsschrift S. 14.
4) Wolffberg, Zeitschr. f. Biol. Bd. 12 S. 301.

werden. Nach Allem, was wir jetzt wissen, ist bei dieser Versuchsreihe das Glykogen aus Zucker und nicht aus Eiweiss entstanden.

In einer zweiten Versuchsreihe wurden die Hühner mit immer derselben Zucker-, aber steigender Eiweissmenge ernährt. Es ergab sich eine geringe Steigerung der Glykogenmenge in der Leber. Da der Stoffwechsel um so mehr durch Eiweiss bestritten wird, je mehr man zuführt, ist es klar, dass entsprechend um so mehr Zucker gespart wurde, der zur Glykogenbildung beitrug. Ausserdem führte er mit der vermehrten Fleischmenge auch Glykogen zu. Das Glykogen, welches in der Leber entstand, ist also sicher aus Zucker und nicht aus Eiweiss entstanden.

v. Mering[1]) hat wie Claude Bernard Hunde erst längere Zeit hungern lassen und dann mit Pferdefleisch mehrere Wochen ja Monate gefüttert. Die Leber der dann getödteten Thiere war reich an Glykogen. Da 1 kg Pferdefleisch 10 bis 20 g Glykogen enthält und bei ausreichender Fleischnahrung der Stoffwechsel nur durch Eiweiss bestritten wird, so dass Fett und Kohlehydrat gespart und abgelagert werden, versteht sich das Ergebniss von v. Mering von selbst und beweist Nichts für die Entstehung von Glykogen aus Eiweiss.

v. Mering hat ferner einen Jagdhund nach 18 Hungertagen mit täglich dem Eiweiss von 20 Eiern + 3 g Fleischextract 3 Tage lang gefüttert. Die Leber enthielt 4,96 g Glykogen. Ich[2]) habe gezeigt, dass ein Hund nach 28 Hungertagen noch 22,5 g Glykogen in der Leber enthalten kann. Heute wissen wir, dass das Eiweiss der Eier reich an freiem und gebundenem Zucker ist, sowie, dass Fleischextract Glykogen enthält.

v. Mering[3]) hat ferner einen auf den ersten Blick merkwürdigen Versuch am Hunde angestellt, der nach 21 Hungertagen 4 Tage lang je 400 bis 500 g Ochsenfibrin mit 4 g Fleischextract erhielt. Das Körpergewicht des Hundes betrug 17520 g. Die Leber, welche 540 g wog, enthielt 16,3 g Glykogen = 3,02 %. — Ein Controllthier von annähernd gleicher Grösse hatte nach 21 Hungertagen 0,48 g Leberglykogen. —

E. Külz bemängelt an der Arbeit v. Mering's, dass nicht ersichtlich sei, ob das schliesslich erhaltene Glykogen nach dem Trocknen nochmals aufgelöst und der Aschengehalt bestimmt worden

1) v. Mering, Pflüger's Archiv Bd. 14 S. 274. 1877.
2) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 91 S. 119. 1902.
3) v. Mering, Pflüger's Archiv Bd. 14 S. 274.

sei. Auch nach meiner Erfahrung wird nur hierdurch sichergestellt, dass das bei der Brücke'schen Methode gefällte Glykogen nicht noch grosse Mengen von Eiweiss einschliesst, die einen erheblichen Fehler bedingen.

Wird nur ein kleines Stück der Leber untersucht, so vervielfältigt sich dann der Fehler, so dass grosse Glykogenmengen erhalten werden, wo nur geringe vorhanden sind. Es ist zu bedauern, dass v. Mering nicht durch genauere Angaben diese Bedenken beseitigt hat. — Immerhin muss noch beachtet werden, dass das Fibrin ein Glykosid ist und Glykogen mechanisch einschliesst.

E. Külz bemängelt noch gegen v. Mering die Unsicherheit, die in der Benutzung von Controllthieren liege; wenn nicht eine sehr breite Erfahrung, d. h. viele Controllversuche, beigebracht werden. v. Mering's Controllhund hatte allerdings in der Leber nach 21 Hungertagen nur $^1/_{34}$ der Glykogenmenge, welche das mit Eiweiss gefütterte Thier ergab. Ich aber[1]) habe einen Hund noch länger, nämlich 28 Tage hungern lassen; er wog dann 33,6 kg; seine Leber enthielt 22,5 g Glykogen, entsprechend 4,43 %, also viel mehr als bei v. Mering's Hund. Weil also trotz vieler Hungertage so ungeheure Unterschiede im Glykogengehalte der Leber von einem Thier zum anderen vorkommen, kann man dem Einwand von E. Külz die Berechtigung nicht absprechen.

v. Mering bringt noch einen Versuch am Kaninchen, dem er während 36 Stunden 24 g Peptone eingab, und fand dann in der Leber 0,56 g Glykogen. Sonderbarer Weise fehlt eine Angabe, wie lange das Kaninchen vor der Fütterung gehungert hatte. Der Versuch ist desshalb nicht zu verwerthen.

v. Mering[2]) schliesst aus seinen Versuchen:

„Hierauf kann es keinem Zweifel unterliegen, dass nach Fütterung „von Eiweisskörpern Glykogen in der Leber aufgehäuft wird, wie „dies bereits vor 20 Jahren von Cl. Bernard und Stokvis an„gegeben worden."

Aus den von uns angegebenen Gründen sind auch die Versuche v. Mering's nicht beweiskräftig.

B. Finn[3]) hat Hunde und Kaninchen mit Eiweiss gefüttert und gelangt zu dem Ergebniss, dass hierdurch eine Ablagerung von Glykogen in der Leber erzeugt wurde.

---

1) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 91 S. 119. 1902.

2) v. Mering, Pflüger's Archiv Bd. 14 S. 282. 1877.

3) B. Finn, Verhandlungen der physikalisch-medicinischen Gesellschaft zu Würzburg. N. F. Bd. 11.

Obwohl E. Külz[1]) die Arbeit Finn's bereits einer abfälligen Beurtheilung unterzogen hat, die ich für richtig halte, möchte ich doch noch einige wesentliche Punkte näher beleuchten, da sie von E. Külz nicht beachtet worden sind.

Finn[2]) sagt: „Die Darstellung und Bestimmung des Glyko-„genes geschah stets nach Brücke's Methode. Die Lebern wurden „mit Wasser wiederholt ausgekocht; das Glykogen wurde schliesslich „gewogen."

E. Külz (a. a. O. S. 14) hebt hervor, dass aus den Arbeiten von Naunyn, Wolffberg, v. Mering und Finn „nicht zu „ersehen sei, ob sie das schliesslich erhaltene Glykogen nach dem „Trocknen nochmals aufgelöst und seinen Aschengehalt bestimmt „haben."

Die Sache liegt bei Finn viel bedenklicher, als E. Külz annimmt.

B. Finn[3]) untersuchte nämlich, ob die nach Fütterung mit Eiweiss, Glycerin und Traubenzucker in der Leber entstandenen Glykogene verschiedene Körper seien und invertirte desshalb mit Salzsäure oder Speichel. Ergebniss nach Invertirung mit Salzsäure:

Eiweissglykogen 0,342 g gaben 0,195 g Zucker (51,3 %)
Glyceringlykogen 0,43 g gaben 0,27 g Zucker (56,3 %)
Traubenzuckerglykogen 0,513 g gaben 0,26 g Zucker (45,6 %).

Die Zuckerbestimmung geschah durch Titration mit Fehling-scher Lösung.

Nun hat Finn Controllversuche mit Stärke angestellt und offenbar befriedigende Analysen erhalten. Denn er sagt, dass das Glykogen sich von der Stärke dadurch unterscheide, dass es „merkwürdiger Weise" so schwer saccharificirt würde. Er kommt nicht auf den Gedanken, dass sein Glykogen so wenig Zucker liefert, weil es eben zum grossen Theil gar kein Glykogen ist.

Bei Invertirung mit Speichel erhielt er aus „Eiweissglykogen" etwas höhere Werthe, d. h. 68,6 bis 74,4 % der theoretischen Menge.

In Finn's[4]) Versuchen schwankt der aus „Eiweissglykogen" erhaltene Zuckerwerth von 44,4 bis 74,4 % der theoretischen Menge.

Die von Finn bestimmte specifische Drehung, welche nach Ma-

---

1) E. Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes S. 13 u. 14.
2) B. Finn, a. a. O. S. 98.
3) B. Finn, a. a. O. S. 112.
4) Finn, a. a. O. S. 112 u. 113.

dame Gatin-Gružewska[1]) $(\alpha)_D = + 196{,}57^0$ beträgt, wurde zu + 163° gefunden, grobe Verunreinigung bezeugend. Wer selbst öfter nach Brücke das Eiweiss aus einer Glykogenlösung ausgefällt hat, weiss, wie unsicher das Ende der Reaction zu erkennen ist. E. Külz, der gewiss die grösste Erfahrung in Benutzung der Brücke'schen Methode sich erworben hat, verlangt, dass das schliesslich gewonnene Glykogen nochmals aufgelöst und abermals mit dem Brücke'schen Reagens behandelt werde, um sich zu überzeugen, ob die Ausfällung des Eiweiss auch gelungen sei. Wer die kleinen nöthigen Vorsichtsmaassregeln nicht hinreichend kennt, erhält schliesslich Präparate, welche in so ausserordentlicher Weise verunreinigt sind, wie es bei Finn der Fall war.

Das Gewicht des so verunreinigten Glykogenes benutzte Finn nun trotzdem zur Beweisführung, dass aus Eiweiss Glykogen entstehe. Die Glykogenanalysen von B. Finn sind also ganz und gar werthlos.

Wären diese Zahlen aber auch richtig, so würden sie aus den von E. Külz bereits dargelegten Gründen doch Nichts beweisen.

Denn Finn hat die Voraussetzung gemacht, dass die von ihm eingehaltene Hungerzeit genüge, um die Leber der Kaninchen und Hunde glykogenfrei zu machen.

Die Kaninchen, welche mit Fibrin oder Hühnereiweiss gefüttert werden sollten, liess er[2]) erst 4½ bis 6 Tage hungern, fütterte einige Tage und fand dann in der Leber sehr kleine Glykogenmengen: nach Fibrinfütterung fanden sich nur Spuren von Glykogen in der Leber. Der höchste Werth wurde beobachtet nach Fütterung mit Hühnereiweiss und betrug 0,482 g, bezogen auf die ganze Leber, deren Gewicht nicht angegeben wird. — Nun hat E. Külz eine grosse Zahl von Versuchen mit Kaninchen angestellt und nach 6 Hungertagen das Glykogen der Leber festgestellt. Dabei zeigte sich in 10 Versuchsreihen, dass die Hungerleber stets Glykogen enthielt, im Mittel 0,2316 g und in maximo 0,329 g; also Werthe, die mit denen von Finn nahe zusammenfallen, ja sie übertreffen. Dabei ist aber zu bedenken, dass das Glykogen von Külz sicher viel reiner als das von Finn war, weil Külz das gefällte Glykogen nochmals gelöst und die Aschenbestimmung gemacht hat. Ja, wir haben gesehen, dass öfter von dem Gewichte des Glykogenes bei Finn mehr als die Hälfte kein Glykogen ist. Die Versuchsreihe von E. Külz ist zusammengestellt in dessen Tabelle XVI[3]).

---

1) Madame Gatin-Gružewska, Pflüger's Archiv Bd. 102 S. 569.
2) Finn, a. a. O. S. 106 u. 107.
3) E. Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes S. 32.

Für die Versuche an Hunden hat Finn[1]) die Voraussetzung gemacht, dass ihre Leber nach 13 bis 14 Hungertagen glykogenfrei sei, indem er sich auf die Versuche von Goldstein und Strokowsky und Andere bezog. — Nun zeigte aber v. Mering[2]), dass ein Hund nach 18 Hungertagen noch 0,48 g Glykogen, ein anderer nach 21 Hungertagen ebenso noch 0,48 g Glykogen in der Leber enthielt. Ich beobachtete, wie oben schon bemerkt, dass die Leber eines Hundes nach 28 Hungertagen noch 22,5 g Glykogen lieferte. Die Hunde von Finn, welche nur 13 bis 14 Tage gehungert hatten, konnten also noch viel mehr Glykogen in ihrer Leber beherbergen. Nun gibt Finn allerdings hohe Werthe an in seinen 3 Versuchen: 12,23; 11,842; 8,571 g. Da sein Glykogen aber zum sehr grossen Theil kein Glykogen ist, lässt sich nicht angeben, um wie viel seine Zahlen zu gross sind. Unbegreiflicher Weise fehlt bei ihm eine Angabe über das Gewicht der Hunde, was die Deutung nicht erschwert, sondern unmöglich macht. Da Finn sehr erhebliche Mengen von Fibrin während einer Reihe von Tagen gefüttert hat, so ist es möglich, dass der Stoffwechsel nur durch Eiweiss bestritten wurde, was die Aufspeicherung des im Fibrin enthaltenen Glykogenes ermöglichte.

Finn bringt dann noch 2 Versuche an Katzen, die mit Fibrin gefüttert wurden, nachdem sie 13 Tage gehungert hatten. „Da die „Thiere vorher gut genährt und vollständig gesund waren, so lässt „sich schon aus diesem Factum mit grosser Wahrscheinlichkeit folgern, „dass bei Katzen in kürzerer Zeit das Glykogen aus der Leber „schwindet als bei Hunden.“ Mit dieser bequemen Begründung setzt sich Finn wie überall über die Nothwendigkeit hinweg, durch Beobachtungen an Controllthieren sich eine zuverlässige Grundlage zur Beurtheilung der Versuche zu bilden. — Richtiger wäre es gewesen zu folgern, dass die Katzen, weil sie vor Beginn des Hungerns in sehr gutem Ernährungszustande waren, nach 13 Hungertagen immer ein wenig Glykogen in der Leberbeherbergen konnten. Als sie dann reichlichst mit täglich 400 bis 600 g Fibrin (mit 78,87 % Trockensubstanz) gefüttert wurden, musste der Stoffwechsel nur durch Eiweiss vollzogen werden, so dass das Restglykogen, sowie das im gefütterten Fibrin enthaltene Glykogen aufgespeichert werden konnte. Es ist desshalb in keiner Weise auffallend, dass sich in der einen Leber 1,684 g, in der anderen 1,913 g Glykogen fanden.

---

1) B. Finn, a. a. O. S. 108.

2) v. Mering, Pflüger's Archiv Bd. 14 S. 281 u. 282.

E. Külz's Beweise für die Entstehung von Glykogen aus Eiweiss.

I. Versuche an Tauben.

Die nächste Aufgabe war natürlich, „für die Taube die Schwund-„zeit des Glykogenes unter dem Einfluss der Carenz festzustellen". Die in Betracht kommenden Thatsachen stellt E. Külz[1]) in seiner Tabelle V zusammen, die ich S. 256 mittheile.

Das Ergebniss der Tabelle V ist:

1. Wenn Tauben 4 bis 8 Tage hungern, ist ihre Leber frei von Glykogen.
2. Hungern sie 2 bis 4 Tage, so ist der mittlere Gehalt an Glykogen in Leber und Muskeln bezogen auf 1 kg Anfangsgewicht = **0,946** g. — Der Maximalwerth (Versuch Nr. 18) war = **1,259** g pro Kilogramm Anfangsgewicht.
3. Hungern die Tauben 5 bis 8 Tage, so ist der mittlere Gehalt der Leber und Muskeln an Glykogen = **0,716** g. — Der Maximalwerth (Versuch Nr. 12) betrug **1,414** g Glykogen pro Kilogramm Anfangsgewicht.

Zur Beurtheilung der negativen Befunde hat E. Külz noch den Glykogengehalt der Leber von kräftigen, eigens gut ernährten Tauben untersucht und in seiner Tabelle VII, die ich S. 257 folgen lasse, die erhaltenen Thatsachen mitgetheilt.

„Das wichtigste Ergebniss dieser Versuchsreihe ist, dass", wie E. Külz selbst hervorhebt, „der Glykogengehalt der Leber innerhalb „weiter Grenzen schwankt, obgleich die Thiere aus einem Schlage „stammten und 6 Tage lang derselben Fütterungsweise unterworfen „waren." Der Procentgehalt der Leber an Glykogen schwankte, wenn wir von Versuch 15 und 16 absehen, von 0,46 bis 8,89, d. h. um das **19** fache; der absolute Gehalt des Leberglykogenes von einem Thier zum anderen von 0,0318 g bis 0,639 g, d. h. um das **20** fache.

Vergleicht man hiermit nach Tabelle V den Glykogengehalt in der gesammten Muskulatur oder auch die Summe des Glykogenes von Leber und Muskeln, so treten auch hier beträchtliche Schwankungen von einem Thiere zum anderen auf, bewegen sich aber in viel engeren Grenzen, als dies für die Leber gilt. Das ist eine Thatsache, die bisher leider zu wenig beachtet worden ist.

Nachdem nun E. Külz so umfassende Vorbereitungen in 33 Versuchen an Tauben durchgeführt hat, begnügt er sich für den Nachweis der Bildung von Glykogen aus Eiweiss, d. h. für den

1) E. Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes. Marburg 1891.

Tabelle V. (E. Külz, a. a. O. S. 16.)

Nummer des Versuches	Anfangsgewicht des Thieres in g	Endgewicht des Thieres in g	Wie viel volle Tage dauerte die Carenz[1]?	Gewicht der Leber in g	Gehalt der Leber an aschefreiem Glykogen in g	Gehalt der gesammten Muskulatur an aschefreiem Glykogen in g	Mittel	Gesammtglykogen pro kg Anfangsgewicht
1	344	317	2	3,7	0	—	—	—
2	362	327	2	3,7	0	—	—	—
3	325	299	2	4,5	0,00093	—	—	—
4	300	268	2	3,7	0	—	—	—
5	333	298	2	4,4	0,0509	—	—	—
6	355	283	2	3,5	0	0,3386	0,32 (6–11)	0,946 (6–11)
7	331	279	2	4,0	0	0,3258		
8	346	315	3	4,2	0,0041	0,4316		
9	297	258	3	4,1	0	0,4105		
10	365	295	4	3,3	0	0,1164		
11	339	251	4	3,0	0	0,2897		
Mittel	339							
12	349	256	5	3,0	0	0,4934	0,26 (12–17)	0.716 (12–17)
13	344	258	6	3,4	0	0,2785		
14	392	267	7	4,2	0	0,1723		
15	348	256	7	4,0	0	0,1570		
16	365	277	7	3,0	0	0,1834		
17	380	263	8	3,0	0	0,2451		
Mittel	363							

1) Sämmtliche Thiere wurden erst, nachdem der Kropf leer geworden, auf Carenz gesetzt.

Tabelle VII (Külz a. a. O. S. 18).

Nr. des Versuchs	Gewicht der Taube zur Zeit der Tödtung in g	Gewicht der Leber in g	Gehalt der Leber an aschefreiem Glykogen in g	Glykogengehalt der Leber in %
1	390	4,5	0,0464	1,03
2	371	4,7	0,0557	1,19
3	463	5,4	0,0716	1,33
4	362	5,2	0,1113	2,14
5	437	10,5	0,1378	1,31
6	436	6,9	0,1590	2,30
7	361	5,7	0,0874	1,53
8	453	6,3	0,0477	0,76
9	318	6,9	0,0318	0,46
10	288	7,1	0,631	8,89
11	270	6,95	0,063	0,91
12	250	9,2	0,639	6,95
13	367	8,4	0,519	6,18
14	388	5,25	0,130	2,48
15	355	5,15	0	0
16	291	4,2	0	0

Kern der Untersuchung mit nur **zwei Versuchen,** obwohl er selbst gesehen hat, wie ungeheuer gross die Schwankungen des Glykogengehaltes im Körper der Thiere sind, so dass man erst durch eine viel grössere Zahl von Versuchen den Einfluss des Zufalls einigermaassen beseitigen kann. Er sagt nicht, wesshalb er auf die Durchführung der Versuchsreihe verzichtet hat. Er theilt die zwei Hauptversuche mit in folgender Tabelle S. 258.

Das Ergebniss des Hauptversuches der Tabelle VI:

Versuch Nr. 1 fällt aus, weil dem Versuch keine Hungerzeit vorausging. Nach Nr. 2 und Nr. 3 hat die Fütterung mit dem „glykogenfreien“ Fleischpulver an 2 Tauben von 3 und 7 Hungertagen ergeben: Gesammtglykogen der Leber und Muskeln pro Kilogramm Anfangsgewicht im Mittel = **2,03** g, während die Controllthiere für 3 bis 4, bezw. 5 bis 8 Hungertage ergaben:

0,946 und **0,716** g.

Bedenkt man nun, dass bei den Controllthieren (Versuch Nr. 12, Tabelle V) Werthe vorkommen nach 5 Hungertagen von 1,414 g Glykogen auf 1 kg Anfangsgewicht, erwägt man ferner, dass E. Külz bei der Anstellung der Controllversuche in geradezu ausgesuchter Weise jede nothwendige Vorsichtsmaassregel vernachlässigt hat, so

Tabelle VI. (E. Külz, a. a. O. S. 17.)

Nummer des Versuches	Versuchsthier	Anfangsgewicht des Thieres in g	Dauer der Carenz	Gewicht des Thieres nach der Carenz in g	Wie viel Tage wurde das Thier mit Fleischpulver gefüttert?	Wie viel g Fleischpulver erhielt das Thier im Ganzen?	Menge des im Ganzen verfütterten wasser- und aschefreien Fleischpulvers in g	Wie viel Gramm Fleischpulver erhielt das Thier täglich?	Wann wurde das Thier getödtet?	Endgewicht des darmreinen Thieres in g	Wie viel Stunden nach der letzten Fütterung wurde das Tier getödtet?	Gewicht der Leber in g	Glykogengehalt der Leber		Glykogengehalt der gesammten Muskulatur in g	Mittlerer Gesammtglykogengehalt pro kg Anfangsgewicht (Versuch 2 u. 3)
													in g	in %		
1 [1])	Taube	300	0	—	19	470	423,5	An 2 Tagen je 30 g, an 16 Tagen je 25 g, an 1 Tage 20 g auf 2 gleiche Portionen (Morgens u. Abends) vertheilt.	15. 1. 1887	364	2 St. 30 Min.	11	0,0210	0,192	0,5608	—
2 [2])	Taube	359	3 volle Tage	288	15	425	383,0	30 g auf 3 gleiche Portionen (früh, Mittags u. Abends) vertheilt.	27. 1. 1887	349	3 St.	9,8	0,0113	0,115	0,8504	2,03
3 [3])	Taube	350	7 volle Tage	257	25	750	675,8	30 g auf 3 gleiche Portionen (früh, Mittags u. Abends) vertheilt.	10. 3. 1887	360	2 Std. 36 Min.	16,4	Spuren 0,01	0	0,5780	

1) Das Thier war bis zuletzt durchaus munter.
2) Das Thier befand sich fortdauernd munter.
3) Nach der siebentägigen Carenz war das Thier ziemlich schlaff, erholte sich aber nach und nach wieder, um bis zur Tödtung munter zu bleiben.

kann auf die zwei Versuche kein Gewicht gelegt werden. Külz hat selbst diesen Versuchen keinen Werth beigemessen, allerdings aus einem anderen Grunde als dem hier in den Vordergrund gestellten.

Zu beachten bleibt aber, dass die beiden Tauben des Hauptversuches in 15 und 25 Tagen nicht weniger als 383 + 675 = 1058 g wasser- und aschefreien Fleischpulvers erhielten. Das entspricht ungefähr 5 kg frischen Fleisches. Enthielt dieses Pulver, auf frisches Fleisch bezogen, auch nur ein paar Hundertel Procent Glykogen, so erklärt sich das geringe Plus, welches die Thiere darboten. Ein paar Hundertel Procent Glykogen sind aber nicht leicht nachzuweisen.

Külz' Versuche an Hühnern.

Bei diesen Versuchen an Hühnern bestimmte Külz ebenfalls erst den Glykogengehalt der Leber und der Muskeln nach längerer Nahrungsentziehung. Diese **Controllwerthe** finden sich in seiner Tabelle VIII (Külz, a. a. O. S. 20), welche ich zur Bequemlichkeit des Lesers mittheile.

(Siehe die Tabelle S. 260 u. 261.)

Das Ergebniss der Tabelle VIII ist kurz zusammengefasst: Bei einer Hungerzeit der Hühner von 6 bis 7 Tagen beträgt im Mittel der gesammte Glykogengehalt der Leber und Muskeln, auf 1 kg Anfangsgewicht bezogen, 0,656 g. — Der Maximalwerth (Versuch 24) ist 1,605 g pro Kilogramm Anfangsgewicht.

E. Külz fütterte nun die Hühner, nachdem sie 3 Tage gefastet hatten, mit „glykogenfreiem“ Fleischpulver 8 bis 43 Tage lang, erzielte dabei eine so bedeutende Zunahme des Körpergewichts, dass das Thier bei der Tödtung schwerer war als vor dem Beginn der Nahrungsentziehung. Er stellte die Thatsachen zusammen in seiner Tabelle X, die ich auch mittheile. (S. 262 u. 263.)

Die mittlere Menge des gesammten Glykogenes der Leber und Muskeln betrug gemäss Tabelle X auf 1 kg Anfangsgewicht .

1,634 g.

Dieser Werth stimmt überein mit dem an den Controllthieren beobachteten Maximalwerth von 1,605 g Glykogen, übertrifft aber den Mittelwerth von 0,656 g Glykogen.

Hiermit fällt eigentlich die Beweiskraft dieser Versuche. Um aber jedes Bedenken zu beseitigen, will ich eingehend die Haltlosigkeit aller von E. Külz gezogenen Schlussfolgerungen feststellen.

Es ist fast unglaublich, welcher grobe Fehler in der Anordnung dieser von Carl Voit und der ganzen Münchener Schule so gepriesenen Versuchsanordnung enthalten ist. E. Külz hat (gemäss Tabelle VIII) auf Grund von 11 Versuchen ein einigermaassen

Tabelle VIII.

Nummer des Thieres	Anfangsgewicht des Thieres in g	Endgewicht des Thieres kurz vor der Tödtung, bestimmt in g	Dauer der Carenz	Leber			Muskulatur	
				Gewicht in g	Gehalt an aschefreiem Glykogen in g	Glykogengehalt in %	Gewicht der zur Glykogenbestimmung verwandten rechten Körperhälfte in g	Gewicht der linken Körperhälfte in g
1	1813	1520	2 volle Tage	25	0,0422	0,17	—	—
2	1690	1470	2 " "	23	0,0745	0,32	—	—
3	1338	1217	2 " "	23	0,0721	0,31	—	—
4	1744	1595	2 " "	27,5	0,0879	0,32	—	—
5	1316	1251	2 " "	20	0,1377	0,69	—	—
6	1508	1352	2 " "	25,5	0	0	—	—
7	1211	1148	2 " "	21	0,0520	0,25	—	—
8	1225	1134	2 " "	19,5	0,0206	0,10	—	—
9	1751	1533	3 " "	21	0,0843	0,40	—	—
10	1754	1576	3 " "	22,5	0,0485	0,22	—	—
11	1556	1254	3 " "	19	0,0775	0,41	—	—
12	1866	1640	3 " "	22	0,0889	0,40	—	—
A. 13 (1)	1161	1035	3 " "	13,8	0	0	234,4	237
A. 14 (2)	1807	1618	3 " "	24	0,0427	0,18	422	417
H. 15 (1)	1112	792	6 " "	16	0	0	221.5	221,5
H. 16 (2)	1068	948	6 " "	10,4	0,0260	0,25	241,5	233
17	1168	1027	6 " "	15	0.0459	0,31	—	—
18	1680	1309	6 " "	26	0,1788	0,69	—	—
19	1452	1203	6 " "	17,5	0,1165	0,67	—	—
H. 20 (3)	1029	798	6 " "	18,5	0	0	176	176,5
H. 21 (4)	1415	1172	6 " "	17,0	0,0106	0,06	326	318.5
H. 22 (5)	1534	1368	6 " "	16	0,1314	0.82	341	340
H. 23 (6)	1337	1216	6 " "	12,6	0.1193	0,95	347	351
H. 24 (7)	1097	1055	6 " "	14	0.0596	0.43	279	284
25	1776	1527	6 " "	21,5	0,1060	0,49	—	—
26	1370	1230	6 " "	14,7	0.1325	0,90	—	—
A. 27 (4)	1020	792	7 " "	12,5	0	0	220	219
28	1268	1091	7 " "	14	0,1130	0,81	290	290
29	1652	1450	7 " "	13,8	0,1332	0,97	—	—
30	1953	1620	7 " "	21,0	0,1605	0,76	—	—
31	1342	1085	8 " "	16,5	0	0	269	271
A. 32 (5)	1110	857	10 " "	13	0	0	234	232.5

(E. Külz, a. a. O. S. 20.)

Muskulatur			Leberglykogen pro 1 kg Endgewicht des Thieres in g	Muskelglykogen pro 1 kg Anfangsgewicht des Thieres in g	Muskelglykogen pro 1 kg Endgewicht des Thieres in g	Glykogengehalt des ganzen Thieres am Ende der Carenz in g	Totalglykogen pro kg Anfangsgewicht
Gehalt der rechten Körperhälfte an aschefreiem Glykogen in g	Berechneter Glykogengehalt der linken Körperhälfte in g	Gehalt beider Körperhälften an aschefreiem Glykogen in g					
—	—	—	0,028	In den Versuchen 1 bis 12 wurde das Muskelglykogen nicht bestimmt.			—
—	—	—	0,051				—
—	—	—	0,059				—
—	—	—	0'055				—
—	—	—	0,110				—
—	—	—	0				—
—	—	—	0,045				—
—	—	—	0,018				—
—	—	—	0,055				—
—	—	—	0,031				—
—	—	—	0,062				—
—	—	—	0,054				—
0.3972	0,4016	0,7988	0	0,688	0,772	0,7988	0,49
0,3008	0,2972	0,5980	0,026	0.331	0,370	0,6407	
0.3505	0,3505	0,7010	0	0.630	0,885	0,7010	0,57
0,2540	0,2540	0,5173	0,027	0,484	0,546	0,5433	
—	—	—	0,045	In den Versuchen 17, 18 und 19 wurde das Muskelglykogen nicht bestimmt.			
—	—	—	0,137				0,656
—	—	—	0,097				
0,0212	0,0213	0,0425	0	0,041	0,053	0,0425	
0,1632	0.1594	0,3226	0,009	0,228	0,275	0,3332	
0,6322	0,6303	1,2625	0,096	0,823	0,923	1,3939	0,69
0,4770	0.4825	0,9595	0,098	0.718	0,789	1,0788	
0,8430	0,8581	1,7011	0,057	1,551	1,602	1,7607	
—	—	—	0.069	In den Versuchen 25 und 26 wurde das Muskelglykogen nicht bestimmt.			
—	—	—	0,108				
0,1541	0,1534	0,3075	0	0,301	0,389	0,3073	
0,8503	0,8503	1,7006	0,1036	1,341	1,559	1.8136	
—	—	—	0,092	In den Versuchen 29 und 30 wurde das Muskelglykogen nicht bestimmt.			0,67
—	—	—	0,099				
0,2674	0,2694	0,5368	0	0,400	0,495	0,5368	
0,2604	0,2587	0,5191	0	0,468	0,606	0,5191	

Tabelle X.

Nummer des Versuches	Versuchsthier	Anfangsgewicht des Thieres in g	Dauer der Carenz in Tagen	Gewicht des Thieres nach der Carenz in g	Wie viel Tage wurde das Thier mit Fleischpulver gefüttert?	Wie viel Gramm Fleischpulver erhielt das Thier im Ganzen?	Wie viel Gramm Fleischpulver erhielt das Thier täglich?[1]
1	Huhn	1294	3	1188	8	450	An 3 Tagen je 50 g, „ 5 „ je 60 g — auf je 3 Port. vertheilt
2	„	1056	3	906	15	1040	An 9 Tagen je 50 g, „ 1 Tage 70 g, „ 3 Tagen je 80 g, „ 2 „ je 90 g — auf je 3 Port. vertheilt
3	„	1249	3	1054	18	1180	An 8 Tagen je 50 g, „ 2 „ je 70 g, „ 8 „ je 80 g — auf je 3 Port. vertheilt
4	„	1252	3	1161	28	1910	An 5 Tagen je 50 g, „ 3 „ je 60 g, „ 12 „ je 70 g, „ 8 „ je 80 g — auf je 3 Port. vertheilt
5	„	1338	3	1267	11	550	An 2 Tagen je 25 g, „ 9 „ je 50 g — auf je 3 Port. vertheilt
6[2]	„	1335	3	1180	43	3210	An 10 Tagen je 50 g, „ 4 „ je 60 g, „ 7 „ je 70 g, „ 22 „ je 90 g — auf je 3 Port. vertheilt

sicheres Urtheil, wie viel Glykogen ein Huhn, das 6 bis 7 Tage gehungert hat, noch in seinem Körper beherbergen kann. Für 6 Tage ergab sich pro 1 Kilo Anfangsgewicht aus 7 Versuchen im Mittel 0,656 g Gesammtglykogen; für 7 bis 10 Tage aus 4 Versuchen 0,67 g Gesammtglykogen; für 3 Tage aus 2 Versuchen 0,49 g Gesammtglykogen.

Weil diese 2 Controllversuche für 3 Hungertage einen viel kleineren Werth ergeben als die 7 Controllversuche mit 6 Hunger-

1) Das Fleischpulver enthielt 7,13 % Wasser und 2,76 % Asche.

2) Huhn Nr. 6 frass meist sein ganzes Futter gierig, ohne dass es gestopft zu werden brauchte. Vom 29.—32. und vom 41. Versuchstage bis zum Schluss des Versuchs mussten Futterreste nachgestopft werden. Am 29. und 32. Versuchstage legte es je ein wohlausgebildetes Ei, am 41. Versuchstage vier kleine Eier ohne Dotter und mit sehr dünnen Schalen.

(Külz a. a. O. S. 22.)

Wann wurde das Thier getödtet?	Endgewicht des darmreinen Thieres in g	Wie viel Stund. nach der letzten Fütterung wurde das Thier getödtet?	Gewicht der Leber in g	Gehalt der Leber an aschefreiem Glykogen in g	Glykogengehalt der Leber in %	Gehalt der gesammten Muskulatur an aschefreiem Glykogen in g	Gesammtglykogen pro 1 kg Anfangsgewicht
12. März 1887	1328,8	2 St. 40 M.	47,0	0,1369	0,291	1,7824	1,483
10. „ 1887	1188	2 St. 45 M.	55,5	0,0762	0,137	1,6530	1,637
14. „ 1887	1322	2 St. 45 M.	35,2	0,3273	0,930	1,7482	1,662
16. „ 1887	1582	2 St. 30 M.	47,9	0,3475	0,725	1,9564	1,840
26. „ 1887	1220,5	2 St. 27 M.	31,0	0,4486	1,447	0,9862	1,073
27. April 1887	1551	2 St. 7 M.	46,5	0,3469	0,746	2,4736	2,112
						Mittel =	1,634

tagen, ja sogar als die 4 Controllversuche mit 7 bis 10 Hungertagen, ist es klar, dass diese beiden Versuche einen zu kleinen Werth liefern, wie ich bereits oben eingehender bewiesen habe. Der Werth der Controllversuche für 3 Hungertage muss grösser sein als der entsprechende Werth für 6 bis 10 Hungertage. Demgemäss muss mindestens der Werth, welcher für 6 bis 10 Hungertage erhalten wurde, eingesetzt werden für die Controlle.

Da macht E. Külz nun den unbegreiflichen Missgriff, dass er die Hühner, welche zum eigentlichen Fütterungsversuch dienen sollen, nur 3 Tage, sage nur 3 Tage, hungern lässt, obwohl er nur weiss, wie viel Glykogen sie nach 6 bis 10 Hungertagen noch in ihrem Körper haben. Gerade in den ersten Hungertagen fällt der Glykogengehalt des Körpers sehr rasch ab; später sinkt er sehr langsam. Es ist demgemäss ganz gewiss, dass nach 3 Hungertagen im Mittel

sehr viel mehr Glykogen im Körper sein wird als nach 6 Hungertagen. Külz hat nun die Hühner mit angeblich glykogenfreien Fleischpulver so stark gemästet während 8 bis 43 Tagen, dass die Thiere eine ungeheure Gewichtszunahme erfuhren, wie

Versuch 1 von 1188 g bis 1329 g
Versuch 2 von 906 „ bis 1188 „
Versuch 3 von 1054 „ bis 1322 „
Versuch 4 von 1161 „ bis 1582 „
Versuch 5 von 1267 „ bis 1220 „
Versuch 6 von 1180 „ bis 1551 „

Demgemäss wurde Fleischpulver in bedeutendem Ueberschuss dem Thiere zugeführt. Also lebte das Thier nur von Eiweiss; musste folglich jede Spur von Glykogen, die in dem gefütterten Fleischpulver enthalten war, aufspeichern, ebenso aufbewahren das Restglykogen, welches nach den 3 Hungertagen noch im Körper sich befand.

Es erübrigt uns die Beantwortung der Frage, ob in dem gefütterten Fleischpulver noch geringe Mengen von Glykogen enthalten sein konnten. E. Külz liess das zerkleinerte Fleisch intensiv faulen, bis er mit seiner Methode kein Glykogen mehr nachweisen konnte.

Hier ist der andere Fehler, der allein genügt, um den Werth der ganzen Untersuchung zu vernichten. Denn **durch die Fäulniss wurde das Glykogen in Dextrine verwandelt, die sich mit Hülfe der Brücke-Külz'schen Methode nicht mehr nachweisen lassen.** Er war desshalb im Irrthum, wenn er meinte, dass sein gefüttertes Fleischpulver keine Kohlehydrate mehr enthalten konnte. Das will ich nun eingehend begründen, da es noch von Niemand bemerkt worden ist.

Im Jahre 1880 veröffentlichten R. Boehm und F. A. Hoffmann[1]) eine Abhandlung über die postmortale Zuckerbildung in der Leber.

Boehm und Hoffmann beobachteten, dass, wenn von zwei Stücken derselben frischen Leber das eine Stück sofort, das andere erst nach 24 Stunden untersucht wird, niemals in dem frischen Stück, wohl aber in dem bereits Fäulnisserscheinungen zeigenden zweiten Stück Dextrin nachgewiesen werden konnte. „Unsere früheren Unter-„suchungen lehren," so berichten B. und H., „dass die verschiedenen „Dextrine, welche aus dem Glykogen entstehen, 3 bis 4 Mal so „stark nach rechts drehen als Traubenzucker." Die wässerigen Leberextracte, welche durch Essigsäure enteiweisst waren, wurden stark

1) R. Böhm und F. A. Hoffmann, Pflüger's Archiv Bd. 23 S. 212.

eingeengt und dann mit heissem 96%igem Alkohol gefällt; das Filtrat wurde von Alkohol durch Erwärmen befreit, mit Aether das Fett aus dem Extract entfernt, filtrirt und nun die Flüssigkeit mit Polarimeter auf ihre Drehung und mit Fehling'scher Lösung auf ihren Zuckergehalt untersucht. „Waren nun irgend nennenswerthe „Mengen von Dextrin in die alkoholische Lösung übergegangen, so „mussten wir davon sofort durch eine erhebliche Differenz der durch „Polarisation einerseits und der durch Titrirung andererseits er- „haltenen Zuckerzahl unterrichtet werden. Durch Subtraction der „durch Titrirung gewonnenen Procentzahl von der durch Polarisation „gefundenen erhält man die durch das Dextrin bedingte Drehung, „woraus dann annähernd die Quantität des vorhandenen Dextrins „berechnet werden kann." — — Da es sich um Mengen handelte, welche isolirt werden konnten, wurde die wässerige Lösung zum dicken Syrup eingedampft und mit sehr viel Alkohol eine zähe, schmierige Masse, die an den Wänden klebte, ausgefällt. Der ab- gegossene Spiritus wurde wieder verdunstet und der erhaltene Syrup abermals gefällt mit sehr viel Alkohol, so dass schliesslich eine zur Charakterisirung ausreichende Menge von Dextrin erhalten wurde. Die Substanz ist in Wasser löslich, hält Kupferoxyd bei Zusatz von Alkali in Lösung, reducirt aber nicht beim Kochen, dreht 3—5 Mal so stark wie Traubenzucker, färbt sich mit Jod nicht, beim Kochen mit Kali aber gelb. „Es sind dies aber genau die Eigenschaften, „welche wir für das nach der Injection von Glykogen in den Blut- „kreislauf durch den Harn ausgeschiedene und aus demselben chemisch „rein dargestellte Achroodextrin festgestellt haben und es unterliegt „somit auch keinem Zweifel, dass in diesem Falle in der Leber „(Stück, welches 24 Stunden gelegen hatte) Achroodextrin gebildet „worden war." Dieses Stück Leber war auffallend stark sauer ge- worden.

Ich[1]) selbst habe in neuerer Zeit das Vorkommen eines in Alkohol löslichen Kohlehydrates, das kein Zucker ist, in alkalischen Lösungen frischen Fleisches nachgewiesen und dasselbe mit grosser Wahrscheinlichkeit als Dextrin angesprochen.

Die Nutzanwendung auf den Fleischbrei von Külz, der durch Fäulniss das Glykogen zerstören wollte, ist nun:

F. W. Pavy[2]) zeigte, dass Glykogen sowie Stärke von Kali- lauge nicht oder kaum angegriffen wird, wohl aber, nachdem es durch Fermente in Dextrin übergeführt wurde. Meine eigenen Unter-

1) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 93 S. 183. 1902.
2) F. W. Pavy, The Physiologie of the Carbohydrates p. 151 ff. 1894.

suchungen[1]) sprechen sehr für die Richtigkeit der Angaben von F. W. Pavy.

Bei der Glykogen-Analyse nach Brücke-Külz wird das Organ zuerst mit verdünnter Kalilauge gekocht und in Lösung gebracht. Hierbei zerstört das Kali das vorhandene Dextrin.

Ferner wird nach Ausfällung der Eiweissstoffe mit dem Brücke'schen Reagens und Filtration das Glykogen mit 2 bis 3 Volum Alkohol von 96% gefällt. Wie Boehm und Hoffmann zeigten, werden hierbei die Glykogendextrine nicht gefällt.

Es ist also klar, dass Külz in seinem verfütterten Fleischpulver noch Glykogendextrin in beträchtlicher Menge haben konnte, ohne dass es sich ihm bei seiner Methode offenbarte.

Kehren wir zurück zu dem Versuche von Külz, der mit grossen Fleischmengen die Hühner mästete. Kann aus Eiweiss Glykogen entstehen, so musste es hier sich in Masse ablagern, zumal viele Tage, ja viele Wochen diese Fütterung fortgesetzt wurde. Und was geschah?

Die nach **drei** Hungertagen gefütterten Thiere enthielten im Mittel im ganzen Körper auf 1 kg Anfangsgewicht = 1,634 g Glykogen.

Die Thiere, welche **sieben** bis **zehn** Tage
gehungert, enthielten im Mittel . . . . = 0,670 „ „
und im maximalen Werth . . . . = 1,605 „ „

Das nennt die physiologische Welt classische Versuche zum Beweise, dass aus Eiweiss Glykogen entsteht.

Es ist ganz **einleuchtend**, dass diese Versuche den **Beweis des Gegentheiles** liefern. **Trotz ungeheurer Eiweissmästung** entstand **keine Anhäufung von Glykogen.**

Wir wenden uns jetzt zu den Versuchen, die genau so wie die vorhergehenden angestellt wurden, indem E. Külz die Hühner theils mit Fibrin, theils mit Casein fütterte.

Die Ergebnisse hat E. Külz in Tab. XII zusammengestellt, die ich wiedergebe und in einem letzten Stabe nach meiner Berechnung das Wesentliche beifüge; nämlich den Gehalt des ganzen Körpers (d. h. der Leber und Muskeln) an Glykogen, bezogen auf 1 kg Anfangsgewicht.

(Siehe Tabelle S. 268 u. 269.)

Nach der Fütterung mit Fibrin, welche nach dreitägigem Hunger 5 bis 8 Tage fortgesetzt wurde, ergab sich auf

1 kg Anfangsgewicht 1,122 g Gesammtglykogen.

---

1) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 93 S. 77. 1902.

Da nach 6 bis 7 Hungertagen bei den Controllthieren beobachtet ist im Mittel auf

1 kg Anfangsgewicht 0,656 g und 1,605 g in maximo Gesammtglykogen,

so liegt der bei Fibrinfütterung beobachtete Werth innerhalb der Grenzen, welche auch ohne Fibrinfütterung beobachtet werden. Will man aber Gewicht legen darauf, dass der bei Fibrinfütterung beobachtete Werth den mittleren Werth der Controllthiere ein wenig übertrifft, so ist folgendes zu bemerken.

Die Versuchsreihe beweist vor Allem desshalb Nichts, weil es sich bei den Controllthieren um einen Hunger von 6 bis 7 Tagen, bei den Fütterungsversuchen nur um 3 Hungertage handelt. Dass ein Forscher, der zwei Versuche vergleichen will, die möglicher Weise denselben Werth ergeben, mit Wissen Veranstaltungen trifft, welche nothwendig dem einen der beiden Versuche ein Uebergewicht verleihen, ist fast unbegreiflich, aber von E. Külz thatsächlich durchgeführt.

Zu beachten bleibt ferner immerhin, dass das Fibrin Glykogen einschliesst und vielleicht ein Glykoproteïn ist.

Was nun die Versuche 6, 7, 8 mit Caseïn-Fütterung betrifft, so ergab sich, dass im Mittel auf 1 kg Anfangsgewicht kam 0,797 g Glykogen, d. h. noch etwas weniger als nach Fütterung mit Fibrin. Also beweist auch dieser Versuch Nichts. Gegen ihn müssen dieselben Einwendungen wie gegen die Fibrinversuche erhoben werden. Nur darf das Caseïn als frei von Kohlehydraten bezeichnet werden.

Wenn die in der Tabelle XII mitgetheilten Versuche Nichts beweisen und keine Nöthigung zu der Annahme vorliegt, dass durch die Fütterung der Eiweissstoffe Glykogen entstanden ist, so könnte dies seinen Grund darin haben, dass bei diesen Versuchen das Körpergewicht der Hühner während der Fütterung fortwährend stark abnahm. Nun weiss doch jeder Physiologe, dass zu Zeiten des Nahrungsmangels besonders Fett und Glykogen verbraucht werden. Wenn also nach Fütterung einer Substanz bei stark abnehmendem Körpergewicht eine Anhäufung von Glykogen nicht entsteht, so darf man daraus nicht folgern, dass die Substanz kein Glykogenbildner sei. Es ist sonderbar genug und schwer begreiflich, dass dieser Fehler sich wie ein rother Faden durch die Glykogenliteratur zieht.

Frei von diesem Fehler sind nun die Versuche — es handelt sich um 6 —, welche E. Külz auf S. 26 seiner Jubiläumsschrift mittheilt und darüber die Tabelle XIII (S. 270 u. 271) aufstellt.

Diese Reihe (Tabelle XIII) zeichnet sich vortheilhaft dadurch aus, dass die Controll- und Versuchsthiere (die gefütterten) gleich

Tabelle XII.

Nr. des Versuches	Versuchsthier	Anfangsgewicht des Thieres in g	Dauer der Carenz in Tagen	Gewicht des Thieres nach der Carenz in g	Wie viel Tage wurde das Thier mit Fibrin gefüttert?	Wie viel Gramm Substanz erhielt das Thier im Ganzen?	Wie viel Gramm Substanz erhielt das Thier täglich?
							a) Fibrin:
1	Huhn	1517	3	1397	8	590	An 3 Tagen je 60 g Fibrinkuchen „ 4 „ „ 80 g „ „ 1 Tage 90 g „ auf je 3 Portionen vertheilt
2	„	1460	3	1345	8	600	An 3 Tagen je 60 g Fibrinkuchen „ 3 „ „ 80 g „ „ 2 „ „ 90 g „ auf je 3 Portionen vertheilt
3	„	1400	3	1350	7	210	30 g Fibrinpulver auf 3 Portionen vertheilt
4	„	1228	3	1182	6	180	30 g Fibrinpulver auf 3 Portionen vertheilt
5	„	1807	3	1679	5	200	40 g Fibrinpulver auf 2 Portionen vertheilt
Mittel		1482		1391			b) Caseïn:
6	Huhn	2008	3	1902	7	420	Täglich 60 g auf 3 Portionen vertheilt
7	„	1588	3	1504	7	420	60 g auf 3 Portionen vertheilt
8	„	1577	3	1510	5	250	50 g „ 2 „ „
Mittel		1724		1639			

lang hungerten, und dass die letzteren während der Fütterung meist an Gewicht zunahmen.

Betrachtet man die Ergebnisse in Tabelle XIII, so ergibt sich, dass bei Caseïnfütterung der Glykogengehalt des Körpers betrug: auf 1 kg Anfangsgewicht **0,90** g; während die Controllversuche lieferten laut Tabelle VIII: für 6 bis 7 Hungertage auf 1 kg Anfangsgewicht im Mittel 0,656 g — in maximo 1,605 g Gesammtglykogen. Dieser nach Caseïnfütterung beobachtete Werth liegt also innerhalb der Breite, welche auch ohne Caseïnfütterung vorkommt.

Die übrigen Fütterungsversuche, bei denen Fibrin, Serumalbumin

Tabelle XII.

Wann wurde das Thier getödtet?	Endgewicht des darmreinen Thieres in g	Wie viel Stunden nach der letzten Fütterung wurde das Thier getödtet?	Gewicht der Leber in g	Gehalt der Leber an aschefreiem Glykogen in g	Glykogengehalt der Leber in %	Gehalt der gesammt. Muskulatur an aschefreiem Glykogen in g	Bemerkungen	Gesammtes Glykogen pro 1 kg Anfangsgewicht
6. 4. 87	1283,5	2 St. 40 M.	35,2	0,7392	2,10	0,8184	Der Fibrinkuchen enthielt im Mittel 65,33 % Wasser, 0,61 % Asche.	1,122
6. 4. 87	1162	2 St. 35 M.	29,5	0,8511	2,895	0,1956		
1. 5. 87	1246	2 St. 20 M.	28,0	0,6044	2,151	1,1858	Das Fibrinpulver enth. 10,96 % Wasser, 1,42 % Asche, 1,37 % Fett.	
2. 5. 87	1070	1 St. 48 M.	28,0	0,7851	2,803	0,9290		
7. 6. 87	1525	2 St. 30 M.	42,5	0,7006	1,65	1,5124		
Mittel pro kg Anfangsgewicht				0,496		0,626		
28. 4. 87	1748	2 St. 30 M.	43,0	0,6258	1,453	1,2548	Das Caseïn enthielt 15,17 % Wasser, 1,05 % Asche, 5,89 % Fett.	0,797
28. 4. 87	1335	2 St.	31,0	0,5220	1,684	0,4416		
7. 6. 87	1357	2 St. 30 M.	25,5	0,3873	1,519	0,8716		
Mittel pro kg Anfangsgewicht				0,297		0,500		

und Eieralbumin eingegeben wurden, geben trotz des Gehaltes dieser Stoffe an Kohlehydrat nur wenig mehr Glykogen als die Caseïnfütterung, nämlich 1,2 g Gesammtglykogen im Mittel, so dass auch hier von einer durch Eiweiss bedingten Glykogenablagerung keine Rede sein kann.

Wenn die Versuche von Külz, in denen er Eiweiss fütterte, wegen grosser Mängel zu einer strengen Schlussfolgerung nicht zu verwerthen sind, sprechen sie doch sehr entschieden dafür, dass selbst bei Eiweissmästung kein Glykogen aus dem Eiweiss entsteht.

Tabelle XIII.

Nr. des Versuchs	Versuchsthier	Anfangsgewicht des Thieres in g	Wie viel volle Tage dauerte die Carenz?	Gewicht des Thieres nach der Carenz in g	Wie viel Tage wurde das Thier gefüttert?	Wie viel Gramm erhielt das Thier im Ganzen?	Wie viel Gramm erhielt das Thier täglich?
							a) Fleischpulver:
1	Huhn	1241	6	1126	21	1400	An 13 Tagen je 25 g, „ 8 „ „ 50 g } auf je 2 Port. vertheilt
							b) Fibrin:
2	„	1370	6	1246	9	240	An 3 Tagen je 40 g, „ 6 „ „ 20 g } auf je 2 Port. vertheilt
3	„	1470	6	1276	8	200	An 2 Tagen je 40 g, „ 6 „ „ 20 g } auf je 2 Port. vertheilt
							c) Caseïn:
4	„	1561	6	1350	6	180	An 3 Tagen je 40 g, „ 3 „ „ 20 g } auf je 2 Port. vertheilt
							d) Serumalbumin:
5	„	1381	6	1260	7	224	An 3 Tagen je 40 g, „ 4 „ „ 20 g } auf je 2 Port. vertheilt
							e) Eieralbumin:
6	„	1540	6	1392	8	220	An 3 Tagen je 40 g, „ 6 „ „ 20 g } auf je 2 Port. vertheilt

Ich kann die Beurtheilung der Versuche von Eduard Külz, durch welche die Entstehung von Glykogen aus Eiweiss bewiesen werden soll, nicht verlassen, ohne den Leser eindringlichst darauf aufmerksam zu machen, dass **die Controllthiere, welche zu den Eiweissversuchen dienten, dieselben Thiere sind, welche als Vergleichsobject auch für die 126 Fütterungsversuche mit Kohlehydraten dienten.** Da jede Glykogenanalyse nach Brücke-Külz ungefähr eine Woche dauert und für jeden Versuch doch mehrere Analysen gemacht werden müssen, erkennt man, dass diese Arbeiten sich über mehr als ein Jahr ausdehnen mussten. Desshalb liegen Controllversuche und Fütterungsversuche sicher oft zeitlich weit auseinander, wodurch der Werth der Controlle wegen der kleinen Unterschiede, auf die Gewicht gelegt wird, vernichtet ist.

(E. Külz, a. a. O. S. 26.)

Wann wurde das Thier getödtet?	Endgewicht d. darmreinen Thieres in g	Wie viel Stund. nach der letzten Fütterung wurde das Thier getödtet?	Gewicht der Leber in g	Gehalt der Leber an aschefreiem Glykogen in g	Glykogengehalt der Leber in %	Glykogengehalt der gesammten Muskulatur in g	Bemerkungen	Gesammtglykogen pro 1 kg Anfangsgewicht
23. 4. 88	1141	3 St.	27,4	0,5661	2,07	1,4654	Das fettfreie Pferdefleischpulver enthielt 15,66 % Wasser 2,20 % Asche	1,636
12. 4. 88	1172	4 St.	38	0,3405	0,90	0,6283	Das fettfreie Fibrinpulver enthielt 15,31 % Wasser 3,06 % Asche	0,705
23. 4. 88	1315	4 St.	27,7	0,7387	2,67	1,8706		1,776
							Mittel	1,240
20. 4. 88	1404	4 St.	36,5	0,3758	1,03	1,4789	Das fettfreie Caseïnpulver enthielt 11,85 % Wasser 1,07 % Asche	0,901
12. 5. 88	1305	4 St.	29,3	0,4203	1,43	1,1430	Das fettfreie Serumalbumin enthielt 14,92 % Wasser 1,34 % Asche	1,132
14. 5. 88	1452	4 St.	32,5	0,3978	1,22	1,3825	Das fettfreie Eieralbumin enthielt 8,72 % Wasser 0,93 % Asche	1,155
							Mittel	1,217

Es war wünschenswerth, die Frage der Entstehung des Glykogenes aus Eiweiss nochmals mit Vermeidung der begangenen Fehler in Angriff zu nehmen.

Um die mit dem Controllthier verbundene Unsicherheit, die in der individuellen grossen Verschiedenheit begründet ist, zu beseitigen, muss man eine grosse Schaar von Controllthieren mit einer gleich grossen Schaar von Thieren, welche mit einem bestimmten Stoffe gefüttert werden, vergleichen.

Man muss zweitens einen Eiweissstoff füttern, der kein Kohlehydrat enthält.

Ich veranlasste desshalb Dr. B. Schöndorff[1]), die Versuche

1) B. Schöndorff, Pflüger's Archiv Bd. 82 S. 60. 1900.

mit Fröschen anzustellen, die mit Caseïn gefüttert werden sollten.

Das Caseïn wurde nach der Methode von Hammarsten dargestellt. Aus der mit 4 Volumina Wasser verdünnten Milch wurde das Caseïn mit kleiner Menge von Essigsäure gefällt. Das ausgeschiedene Caseïn wird durch Auswaschen, Lösen in wenig Natronlauge, erneute Fällung mit Essigsäure, Filtration, wiederholtes Auswaschen so lange gereinigt, bis kein Zucker mehr nachzuweisen war. Dann wurde das Caseïn noch mit Alkohol und Aether gewaschen, in vacuo über Schwefelsäure getrocknet, fein gepulvert und unter mehrmaliger erneuter Pulverisirung acht Tage lang im Soxhlet'schen Extractionsapparat mit Aether behandelt und in vacuo über Schwefelsäure getrocknet.

Es wurden in jeder Versuchsgruppe drei Versuchsreihen durchgeführt und zu den sich entsprechenden Reihen dieselbe Zahl von Fröschen benutzt, deren Gewicht für jede der Reihen annähernd dasselbe war. So viel als möglich wurden die Thiere bezüglich des Geschlechts und Gewichts gleichmässig auf die drei Versuchsreihen vertheilt.

Die erste Reihe der Frösche diente zur Bestimmung des im ganzen Körper der Thiere enthaltenen Glykogenes nach der Methode von Pflüger-Nerking. Die Frösche wurden nach Betäubung mit Chloroform sofort in siedende Kalilauge geworfen, worin sich alle Weichtheile in einigen Minuten auflösten. — Die Angaben über den Glykogengehalt der Frösche sind immer auf das Gewicht derselben bei Beginn des Versuches, also auf das „Anfangsgewicht“ bezogen. Vor dem Beginne der ganzen Versuchsgruppe wurden die Frösche längere Zeit ohne Nahrung, und zwar alle Frösche unter genau denselben Lebensbedingungen gehalten.

Die zweite Reihe der Frösche wurde mit Caseïn gefüttert. Das Caseïn wurde in einer verdünnten Natriumbicarbonatlösung gelöst, und jeder Frosch erhielt pro Tag 1 ccm einer 10%igen Lösung = 0,1 g Caseïn.

In der dritten Versuchsreihe wurde den Thieren eine verdünnte Natriumbicarbonatlösung eingespritzt, und zwar jedem Thiere 1 ccm einer Lösung, deren Gehalt an Natriumbicarbonat dem Gehalt der Caseïnlösung an solchem entsprach. (Siehe die Tabelle S. 273.)

Wenn man nun den Mittelwerth der 4 Versuchsgruppen feststellt unter Beachtung, dass das Gewicht des Ergebnisses jeder Versuchsgruppe proportional ist der Anzahl der Thiere, so ergibt sich:

100 g Frosch haben nach Fütterung mit Caseïn eine Vermehrung ihres Glykogengehaltes um 0,001 g erhalten, oder

Schöndorff's Tabelle.

Nr. der Versuchsgruppe		Anzahl der Frösche	Anfangsgewicht in g	Endgewicht in g	Menge des gefütterten Caseïns pro die in g	Glykogengehalt in Procent des Anfangsgewichts	Dauer der Fütterung
I	Controllfrösche	11	373,0	—	—	0,3647	19 Tage
	Caseïnfrösche	10	322,9	304,3	0,1	0,3309	
	Hungerfrösche	10	335,3	305,8	—	0,2436	
II	Controllfrösche	42	891,4	—	—	0,2118	13 Tage
	Caseïnfrösche	42	887,6	961,5	0,1	0,2327	
	Hungerfrösche	42	888,9	892,3	—	0,1479	
III	Controllfrösche	25	630,6	—	—	0,2344	8 Tage
	Caseïnfrösche	25	627,4	682,0	0,1	0,1608	
	Hungerfrösche	25	632,0	636,0	—	0,1786	
IV	Controllfrösche	33	591,3	—	—	0,2209	11 Tage
	Caseïnfrösche	32	571,5	591,5	0,1	0,2659	
	Hungerfrösche	33	597,9	581,0	—	0,1864	

mit anderen Worten: die Caseïnfütterung hat keine Vermehrung des Gesammtglykogengehaltes der Thiere herbeigeführt.

Aus diesen Versuchen folgt, dass die Frösche das in ihnen bei Beginn der Versuche vorräthige Glykogen gespart haben, weil das reichlich zugeführte Eiweiss allein die Bedürfnisse des Stoffwechsels bestritt. Die mit Caseïn gefütterten Thiere haben beträchtlich an Gewicht zugenommen, was als Eiweissmästung am natürlichsten zu deuten ist, und trotzdem ist keine Vermehrung des Glykogenes eingetreten.

Schöndorff schliesst aus seinen Versuchen mit Recht, dass ein Eiweissstoff, welcher kein Kohlehydrat enthält, auch kein Glykogen bilden kann.

Die wichtige Arbeit Schöndorff's ist von F. Blumenthal und J. Wohlgemuth[1]) einer eingehenden Nachprüfung unterzogen worden. Es ergab sich eine vollständige Bestätigung der Thatsache, dass Caseïn keine Glykogenanhäufung bewirkt, ebensowenig Leim. Die Fütterung von Ovalbumin, welches ja Glykosid enthält, führte aber zu einer deutlichen Vermehrung des Glykogen-

---

1) F. Blumenthal und J. Wohlgemuth, Berliner klin. Wochenschr. 1901 Nr. 15 S. 391 ff.

gehaltes des Körpers. Diese Ergänzung von Schöndorff's Versuchen durch positive Ergebnisse bekräftigt die Lehre, dass kohlehydratfreie Eiweisskörper keine Glykogenbildner sind, während den Glykoproteïden die Fähigkeit zukommt, Glykogen zu erzeugen.

Gegen die Ergebnisse von B. Schöndorff, F. Blumenthal und J. Wohlgemuth ist Dr. Ernst Bendix[1]) mit einer im Laboratorium von Prof. Zuntz ausgeführten Arbeit aufgetreten. Er sucht zu beweisen, dass Caseïn und Leim allerdings zu den Glykogenbildnern gehören. Man müsse für die Versuche nur Säugethiere und keine Frösche anwenden und nicht voraussetzen, dass die bei den Kaltblütern ermittelten Gesetze sich ohne Weiteres auf die Warmblüter übertragen liessen. Das ist ja gewiss im Allgemeinen richtig. Aber der Frosch lebt wie die Warmblüter von Eiweiss, Fett und Kohlehydrat und ist ein gewaltiger Glykogenbildner. Es wäre doch sonderbar, wenn seine Hauptnahrung, das Eiweiss, bei ihm nicht zur Glykogenbildung verwerthet werden könnte, wenn Eiweiss hierzu überhaupt vom thierischen Organismus verarbeitet werden kann. — Es ist aber ferner zu betonen, dass alle bisherigen Versuche mit Caseïnfütterung auch bei den Warmblütern, wie ich kurz vorher nach den Versuchen von Eduard Külz bewiesen habe, keine Erzeugung von Glykogen zu bewirken vermochten.

Wenn ein Glykoproteïd, von dem sich Zucker abspalten lässt, zur Bildung von Glykogen beiträgt, so ist dies nicht merkwürdig, nachdem es feststeht, dass das Glykogen in erster Linie aus Kohlehydrat entsteht. Merkwürdig wäre es, wenn aus Eiweiss, das keine Kohlehydratgruppe enthält, Glykogen im Thierkörper erzeugt werden könnte.

Nun hat Bendix sehr viele Versuche angestellt, meist unter Umständen, wo Glykoproteïde in Betracht kommen. Mit Caseïn führte er nur 2 Versuche, mit Leim nur einen **einzigen** aus. Man weiss doch, wie ganz unberechenbar der Glykogengehalt im Körper der Thiere, die scheinbar lange unter denselben Bedingungen gelebt haben, schwankt.

Scheinbar findet E. Bendix eine Rechtfertigung durch die von ihm aufgestellte Behauptung, dass er stets nur mit glykogenfreien Thieren gearbeitet habe. Durch Fasten von 2 Tagen und darauf folgende Muskelarbeit, die 4 Stunden dauerte, soll sicher alles Glykogen aus dem Körper verschwinden. Hierfür bringt er 5 Versuche zum Beweise. Bei 2 dieser Versuche war noch eine quantitativ bestimmbare Menge von Glykogen in Leber und Muskeln vor-

1) E. Bendix, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 32 S. 479.

handen. Bei dem einen dieser nicht stimmenden Versuche enthielt die Leber des 8 kg schweren Hundes von 180 g noch 2,5696 g Rohglykogen = 1,886 g Reinglykogen und 153 g Muskelsubstanz = 0,1245 g Rohglykogen = 0,0742 g Reinglykogen. Bei dem anderen nicht stimmenden Versuch enthielt die Leber eines Hundes von 5,5 kg Gewicht 0,184 %, die Muskeln 0,11 % Reinglykogen.

Bendix sucht sich wegen der beiden nicht stimmenden Versuche zu rechtfertigen. Er beweist aber nicht, dass seine Rechtfertigung genügt.

Die Behauptung von Bendix, dass er nach 2 Hungertagen Hunde durch eine Muskelarbeit von 4 Stunden sicher glykogenfrei machen könne, steht mit den Erfahrungen anderer Forscher im Widerspruch. So berichtet Eduard Külz[1]) von einem Versuch, bei dem ein Hund ohne Nahrung nicht 4, sondern 11 Stunden 30 Minuten angestrengte Arbeit im Tretrade leistete, dann 14 Tage ohne Nahrung blieb und allmählich in verschiedenen Dosen Chloralhydrat (65 g) einnahm, um Kohlehydrat durch den Harn in Form der Urochloralsäure (69,2 g) abzuführen. Der Hund wog am Anfang 12150 g, am Ende 8500 g; und trotzdem enthielt die nach der Tödtung untersuchte Leber noch 0,3316 g und das ganze Thier 1,3619 g aschefreien Glykogenes. — Bei einem anderen Versuch liess E. Külz einen Hund von 45,5 kg während 9 Stunden 40 Minuten eine anstrengende Bewegung durch Lauf vor dem Wagen ausführen. Der Glykogengehalt des Körpers betrug 52,053 g, der der Leber 0,8923 g. — Es ist bei weiteren Versuchen durch längere angestrengte Arbeit der Hunde im Tretrade niemals gelungen, den Körper glykogenfrei zu machen. E. Külz fasst seine Ergebnisse zusammen in den Worten:

„Während wir in der angestrengten Bewegung ein mächtiges „Mittel besitzen, das den Glykogengehalt der Leber in wenigen „Stunden sicherer auf ein Minimum zu reduciren vermag als eine „20tägige Carenz und selbst dann seine Wirkung nicht versagt, „wenn es sich um sehr schwere und sehr gut genährte Thiere „handelt, weist der Glykogenbestand der Muskulatur unter demselben „Einfluss noch sehr bedeutende Zahlen auf. Ja, das Muskelglykogen „des Hundes kann dem völligen Schwund sogar trotzen, wenn man „der angestrengten Bewegung eine 14—15tägige Carenz im Chloralschlaf unter Entziehung von Glykuronsäure nachfolgen lässt. Viel„leicht tragen diese Befunde dazu bei, dass man in Zukunft mit „der Bezeichnung ‚kohlehydratfreies Thier‘ weniger freigebig ist.“

---

1) E. Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes S. 50. Marburg 1891.

Es ist also doch wohl einem Zufall zuzuschreiben, dass Bendix unter 5 Hunden 3 Thiere durch einen Hunger von 2 Tagen mit darauf folgender Arbeit von 4 Stunden „glykogenfrei“ machen konnte. Möglich bleibt es, dass die „glykogenfreien“ Hunde, welche Bendix mit Caseïn fütterte und dann tödtete, ebensoviel Glykogen aufgewiesen hätten, wenn sie gar keine Nahrung oder nur Fett erhalten hätten.

Es ist mir aber wahrscheinlich, dass ein anderer Fehler, den Bendix ganz übersehen hat, die wahre Erklärung seiner Ergebnisse liefert.

Vor Allem ist die Frage, wie eigentlich Bendix das gesammte Glykogen des ganzen Hundes bestimmt hat.

Bendix spricht sich über die Art seines Vorgehens nicht deutlich genug aus. Einmal behauptet er sehr richtig, dass man den Glykogengehalt des ganzen Thieres bestimmen müsse. Dann beschreibt er, wie aus dem frischgetödteten Thier die Leber herausgerissen, die Haut schnell abgezogen, die übrigen Bauch- und Brusteingeweide herausgenommen, das Thier in der Sagittallinie durchgesägt und eine Hälfte mit einer Niere, einer Lunge, der halben Milz und dem halben Herzen verarbeitet wird. Bei der Mittheilung der Analysen ist nur angegeben, wie viel Glykogen in der Leber und wie viel in der einen Thierhälfte war. Hat er nun das halbe Thier in einem mit Kalilauge von 2 % beschickten Kessel in Lösung gebracht? Oder hat er die Weichtheile in oben mitgetheilter Art möglichst schnell von den Knochen getrennt, in Brei verwandelt und einen aliquoten Theil analysirt? Dass das letztere Verfahren von ihm eingeschlagen worden ist, folgt aus seiner Beschreibung der Analyse der Controllthiere. Da steht Versuch I: „die Muskeln sind „völlig glykogenfrei,“ ebenso in Versuch II und III. In Versuch IV: „die Muskeln (153 g) enthalten 0,1245 g Rohglykogen“ u. s. w.

Zum Beweise, dass die Hunde nach Hunger und Arbeit glykogenfrei waren, untersuchte Bendix die Leber und Muskeln. Genaueres ist nicht angegeben. So viel ist aber gewiss, dass er das Glykogen der Knorpel, Knochen, der Haut u. s. w. nicht bestimmte.

Da Bendix nun auch Lungen, Herz, Milz und Niere untersucht hat, muss man annehmen, dass er alle Weichtheile in einen gleichmässigen Brei verwandelt und denselben als „Muskel“ bezeichnet, weil die Hauptmasse des Gemenges aus Muskelsubstanz besteht. Wie er das Knochengewicht festgestellt hat, also die gesammte „Muskulatur“, sagt er nicht. Es ist also wohl gewiss: Bendix hat die Knorpel, Knochen, Haut, Gehirn u. s. w. nicht auf Glykogen untersucht, von der Ansicht geleitet, dass diese Organe

sicher kein Glykogen enthalten, wenn es in Leber und Muskeln fehlt, oder dass die dort abgelagerte geringe Menge vernachlässigt werden dürfe.

Das wird wohl bei Thieren der Fall sein, die nach langem Fasten das Glykogen in Leber und Muskeln aufgebraucht haben. Bei den Versuchen von Bendix liegt die Sache aber ganz anders. In Zeit von 4 Stunden wird durch anstrengende Muskelthätigkeit das Glykogen der Muskeln und Leber zum Verschwinden gebracht. Die Erklärung hierfür ist doch unzweifelhaft die, dass die arbeitende Muskelsubstanz das Glykogen verbraucht, das Blut an Zucker verarmt und die Leber schleunigst den Muskeln ihren Vorrath an Kohlehydrat abgibt. Die Leber ist ja die alle Zeit bereite Vorrathskammer zur Befriedigung der Bedürfnisse der Organe an Kohlehydrat. Wenn man nun unmittelbar nach der 4stündigen Arbeit die Thiere tödtet, findet man natürlich Leber und Muskeln frei von Glykogen. Hätte aber Bendix nun auch noch nach meiner Methode die Knorpeln, Knochen, Haut und andere Organe untersucht, würde er Glykogen in wahrscheinlich oft reichlicher Menge gefunden haben.

Wenn Bendix das seiner Ansicht nach „glykogenfrei“ gemachte Thier nun mehrere Tage mit Caseïn und Fett fütterte, so war die nothwendige Zeit vorhanden, damit aus den Knorpeln, Knochen, Haut, Bindesubstanzen und anderen Organen Glykogen nach der Leber und den Muskeln auswanderte, um deren bedrohte Lage zu verbessern. — Es ist noch die Möglichkeit zu beachten, dass die Glykoproteïde in Fällen äusserster Noth Zucker zur Glykogenbildung liefern.

Das Ergebniss der zwei Versuche, in denen die angeblich glykogenfreien Thiere mit Caseïn gefüttert wurden, war:

I. Hund von 5,520 kg enthält im ganzen Körper 14,378 g Reinglykogen, also auf 1 kg = 2,6 g Glykogen.

II. Hund von 6,5 kg enthält im ganzen Körper 29,46 g Reinglykogen, also auf 1 kg = 4,5 g Glykogen.

Diese zwei Versuche enthalten Glykogenmengen, die weit zurückbleiben hinter dem Maximalgehalte von 37,9 g pro 1 kg und mehr, also sehr wohl als Restglykogen aus Knorpeln, Knochen und Haut angesprochen werden können.

Bemerkt werden muss aber noch, dass Bendix nirgends ein Wort darüber sagt, welche Untersuchung er vorgenommen hat, um das als „Caseïnum purissimum“ aus einer Fabrik bezogene Präparat auf seine Reinheit zu prüfen. Dr. Schöndorff[1]) hat solche Präparate

---

1) B. Schöndorff, Pflüger's Archiv Bd. 88 S. 340. 1902.

untersucht und zuckerhaltig gefunden, wesshalb im Bonner Laboratorium die Caseïnpräparate nach Hammarsten dargestellt und nicht aus der Fabrik bezogen werden. — In einer gegen Schöndorff gerichteten Erwiderung gibt Bendix[1]) zu, ebenfalls Kohlehydrat in dem von der Fabrik hergestellten Caseïn gefunden zu haben. Dann lieferte aber Merck auf „besondere Bestellung" ein kohlehydratfreies Caseïnpräparat.

Was den Gelatineversuch von Bendix betrifft, so lieferte der Hund von 6,2 kg, nachdem er in 3 Tagen nach der Arbeit 180 g Gelatine + 180 g Schmalz erhalten hatte, 5,2386 g Reinglykogen in der Leber. — Das Glykogen im Körper scheint nicht bestimmt worden zu sein. Der Versuch kann aus den oben dargelegten Gründen nicht als beweisend anerkannt werden. Das Glykogen könnte ja auch aus dem Glycerin des Fettes stammen oder vom Fett selbst.

Bemerkenswerth erscheint der Schluss der Abhandlung von Bendix[2]), weil in ihm besonders die grosse Unsicherheit hervorgehoben wird, welche derartigen Untersuchungen wegen der individuellen Verschiedenheiten der Controllthiere und der grossen Fehlerquellen der Glykogenanalyse anhaftet. Man erhält den Eindruck, dass der Schreiber dieser Zeilen selbst nicht recht an die aus dem erhaltenen Ergebnisse gezogenen Schlussfolgerungen glauben kann.

In neuester Zeit hat Rolly[3]) die Frage nochmals aufgegriffen. Das Ergebniss besteht darin, dass Kaninchen, welche durch Strychnintetanus glykogenfrei geworden sind, in einer Reihe von Tagen wieder glykogenhaltig werden.

Das angeblich neu gebildete Glykogen ist aber sehr gering und beträgt auf das **ganze Thier** berechnet: 0,18 bis 1,2 g. Weil die Kaninchen schwere Thiere waren, deren Endgewicht nicht angegeben ist, beträgt der Procentgehalt des Thieres an „neugebildetem" Glykogen meist weit unter 0,1 %.

Dass die Controllthiere glykogenfrei waren, ist nicht sicher gestellt. Denn im Protokoll wird nur der absolute Glykogengehalt in „Leber" und „Muskel" angegeben. Aus einer Bemerkung[4]) der letzten Arbeit folgt, dass Rolly die Muskeln mit den Knochen in Kalilauge gelöst, also auch das Glykogen der Knochen bestimmt hat. In einer früheren Arbeit über Wärmestichhyperthermie hat

1) E. Bendix, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 34 S. 545.

2) E. Bendix, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 32 S. 501 u. 502. 1901.

3) Rolly, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 78 S. 250 u. 380. 1903. Ferner a. a. O. Bd. 83 S. 107. 1905.

4) Rolly, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 83 S. 121. 1905.

Rolly[1]) sich näher über seine Glykogenbestimmung ausgelassen. Er sagt: „Den Glykogengehalt der Muskulatur erhielt ich so, indem ich sofort nach dem Tode nach Herausnahme der Leber die **Eingeweide** durch einen Gehülfen **entfernen** liess. Das ganze Thier wurde sodann **enthäutet**, in zwei gleiche Hälften getheilt und die Muskulatur der einen Hälfte verarbeitet."

Demnach hat Rolly das Glykogen der Eingeweide und des Felles nicht bestimmt. Nun sind aber, wie ich schon oben hervorgehoben, nach Schöndorff 4,49 % des Glykogenes im Fell, 3,81 % in den Eingeweiden (natürlich ohne Leber). Ob dieses Glykogen durch Strychninvergiftung auch zum Verschwinden gebracht wird, musste durch den Versuch entschieden werden. Also ist nicht sicher, dass die Controllthiere frei von Glykogen waren. Man muss nur bedenken, dass es sich beim „neugebildeten" Glykogen um Spuren handelt.

Vermehrt wird die Unsicherheit durch die Thatsache, dass wiederholt Versuche vorkommen, bei denen im Körper der tetanisirten Kaninchen sich auch kein Glykogen fand, obwohl die Tödtung erst mehrere Tage nach der Vergiftung vollzogen worden war.

Hierher gehört Versuchsreihe II, 2[2]). — 3 Tage nach Vergiftung getödtet.

Ferner aus einer anderen Arbeit:

Versuch XIV[3]). — 2 Tage nach Vergiftung getödtet.

Ferner aus der anderen Arbeit:

Versuch XV[3]). — 2 Tage nach Vergiftung getödtet.

Hierzu kommt, dass der Glykogengehalt der Controllthiere, die kurze Zeit nach dem Strychnintetanus getödtet wurden, auch nicht immer absolut fehlt.

Eine sehr grosse andere Unsicherheit erwächst dieser Arbeit daraus, dass Rolly wiederholt bei den Controllthieren, die Glykogenanalyse betreffend, erklärt: „Geringe Trübung bei Alkoholzusatz lässt sich durch Invertirung nicht bestimmen"[4]). Man muss nur im Auge behalten, dass es sich bei dieser Untersuchung um die Bestimmung und Vergleichung sehr kleiner Glykogenmengen handelt. Ich habe wiederholt darauf aufmerksam gemacht, dass oft genug trotz anfänglicher geringer, durch den Alkohol erzeugter Trübung doch im Laufe längerer Zeit ein stärkerer Niederschlag von Glykogen sich absetzt, der nicht vernachlässigt werden darf. Hier kommt nun

---

1) Rolly, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 78 S. 252. 1903.
2) Rolly, a. a. O. Bd. 83 S. 111.
3) Rolly a. a. O. Bd. 78 S. 385.
4) Rolly, a. a. O. Bd. 83 S. 113. 1905.

noch besonders in Betracht, dass ein ganzes halbes Thier in Kalilauge aufgelöst werden muss. Das grosse Flüssigkeitsvolum macht es wünschenswerth, dass nur ein Theil derselben zur Analyse verwandt und durch Multiplication des erhaltenen Werthes mit einer vielleicht grossen Zahl die Gesammtmenge ermittelt wird. — Rolly's Behauptung, dass der kleine Glykogengehalt nicht durch Invertirung ermittelt werden konnte, ist nicht zutreffend, weil ich vorgeschrieben habe, durch Zusatz bekannter Zuckermengen die Bestimmung zu ermöglichen.

Obwohl durch die Entdeckungen von H. Lüthje, G. Embden und H. Salomon heute die Thatsache gesichert ist, dass der thierische Organismus Kohlehydrate aus Stoffen bilden kann, die keine Kohlehydrate sind, wäre der von Dr. Rolly nicht erbrachte Beweis, dass glykogenfrei gewordene hungernde Thiere nach einigen Tagen wieder glykogenhaltig werden, gewiss von grossem Werthe. In der That spricht für die Möglichkeit der nicht aus Kohlehydrat ableitbaren Neubildung von Glykogen, dass dieser Stoff in der Puppe der Seidenraupe zunimmt, im Körper der winterschlafenden Frösche sich kaum verringert, zuweilen nach sehr langer Nahrungsentziehung noch in grosser Menge in der Leber gefunden wird, in den Muskeln nach noch so lange dauerndem Hunger niemals vollständig fehlt u. s. w.

Nehmen wir nun an, Rolly's Versuch werde in einwandfreier Form wiederholt und liefere, was ich für sehr möglich halte, ein positives Ergebniss, so wird daraus nicht mit Rolly gefolgert werden dürfen, dass das neugebildete Glykogen aus Eiweiss entstanden sei. Weil Rolly bei den hungernden Kaninchen, welche die Strychninkrämpfe überstanden hatten, eine geringe Steigerung der Stickstoffausscheidung, also vermehrten Eiweisszerfall, beobachtet hatte, meint er nun, hierin die wirkliche Quelle für das neugebildete Glykogen erkennen zu müssen.

„Aber auch angenommen,“ so sagt Rolly[1]), „es sei ein Ueber-„gang aus Fett in Kohlehydrat unter Umständen möglich, so ist ein „solcher doch für unsere Thiere ausgeschlossen, da dieselben an Fett-„mangel leiden und in Folge dessen erst eine Erhöhung der Körper-„eiweisseinschmelzung zeigen (C. Voit).“

Wie ich und Andere bewiesen haben, folgt jeder stärkeren Muskelarbeit eine über mehrere Tage sich hinziehende Steigerung der Stickstoffausscheidung. Auf das Bestimmteste habe ich mich überzeugt, dass dies auch dann der Fall ist, wenn man es mit einem Thiere zu

1) Rolly, a. a. O. Bd. 83 S. 124. 1905.

thun hat, das wegen Fettmästung während der Arbeit an Gewicht zunimmt. —

Weil aber das glykogenfrei gewordene Thier keine Nahrung erhält, muss nunmehr das Fett stärker angegriffen werden und natürlich auch das Eiweiss mithelfen, wie es ja immer beim Hunger der Fall ist: Will Rolly, dass das neugebildete Glykogen desshalb aus dem Eiweiss abgeleitet wird, weil mehr zerfällt, so gilt das sicher in höherem Maasse von dem Fett, weil bei Nahrungsentziehung der Stoffwechsel auf Kosten der stickstofffreien Substanzen vorzugsweise vollzogen wird und in diesem Fall dem Fett die Unterstützung durch Glykogen fehlt.

Wenn Rolly glaubt, dass das zur Kohlehydratbildung nöthige Fett fehle, so bedenkt er nicht, dass in den letzten Stadien des Sandmeyer'schen Pankreasdiabetes die Leber und Muskeln der zum Skelett abgemagerten Thiere, wie Sandmeyer und ich bewiesen haben, noch 0,5 bis 2,6 % Fett enthalten und dafs bei den durch Hunger allein abgezehrtesten Thieren der Procentgehalt an Fett zwischen 0,8 bis 9,4 % beträgt, wie ich[1]) dies auf Grund der Untersuchungen von Hofmann, Kumagava, N. Schulz, Pfeiffer, B. Schöndorff vor Kurzem zusammengestellt habe. Die kleinen Glykogenmengen, um die es sich bei Rolly handelt, ja sehr viel grössere, sind durch das Fett vollständig gedeckt.

Hiermit fällt der von Rolly für das Eiweiss als Kohlehydratquelle erbrachte Beweis. Wenn Rolly mich als unbedingten Gegner der Ableitung des Glykogenes aus dem Fett anführt, so liegt das daran, dass er meine Monographie des Glykogenes nicht genau gelesen und ebenso die ganze neuere Literatur über diesen Gegenstand nicht kennt.

Ich wende mich jetzt zu den durch den Diabetes gelieferten Thatsachen, welche ganz vorzugsweise die Ansicht begründet haben, dass aus Eiweiss Kohlehydrat entstehen könne.

In erster Linie sind hier die Versuche v. Mering's hervorzuheben, welcher hungernden Hunden Phloridzin eingab oder injicirte und auf diese Weise eine so bedeutende Ausscheidung von Zucker durch den Harn bewirkte, dass sie nur aus dem Eiweisszerfall erklärbar zu sein schien.

Wenn man einem Hunde, der keine Nahrung mehr erhält, wiederholte Dosen von Phloridzin eingibt und die Zuckermengen, die er durch den Harn ausscheidet, bestimmt, so hängt die wesentlichste Schlussfolgerung davon ab, wie viel Glykogen der Hund vor

---

1) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 108 S. 163. 1905.

der Einnahme des Phloridzins in seinem Körper gehabt haben kann. Hier tritt dann nun gleich die erstaunliche Thatsache auf, dass keine Versuche vorlagen, welche eine Grundlage gaben zur Beurtheilung, wieviel Glykogen in dem Körper eines reichlich ernährten Hundes vorhanden sein kann. v. Mering[1]) hat desshalb als Nothbehelf sich bezogen auf die Bestimmungen von Böhm und F. A. Hofmann[2]), welche den Glykogengehalt des Gesammtkörpers der Katze zu 1,5 bis 8,5 g pro Kilo Thier festsetzten. v. Mering rechnet desshalb als Maximalwerth pro Kilo Hund 8,5 g Glykogen. Er zieht dabei aber nicht in Betracht, dass die Versuche von Böhm und Hoffmann im Jahre 1878 angestellt sind und das Glykogen nur durch siedendes Wasser aus den Organen ausgezogen worden ist. Dabei erhält man, wie R. Külz[3]) bewiesen hat, nur ungefähr 3/4 des vorhandenen Glykogenes. Der Rest kann nur durch Aufschliessen mit siedender Kalilauge erhalten werden. Demgemäss würde der Maximalwerth 8,5 zu corrigiren sein zu 11,3 g pro Kilo Thier.

So sprach ich mich in der ersten Auflage dieser Monographie aus.

Seitdem hat B. Schöndorff[4]) in meinem Laboratorium in einer gründlichen Untersuchung an 7 Hunden den maximalen Glykogengehalt festgestellt. Die Hunde von 6 bis 9 Kilo erhielten, nachdem sie 8 Tage keine Nahrung erhalten hatten, täglich 200 g Fleisch, 100 bis 150 g Reis und 150 bis 200 g Rohrzucker während eines Zeitraumes von 8 Tagen, worauf sie getödtet wurden. Nur einer der Hunde wog am Anfang 53 kg, nahm zu bis 63250 g, wurde nur mit Fleisch und Reis gefüttert. Schöndorff arbeitete mit meiner Methode, so dass also das ganze Thier, d. h. die Hälfte mit concentrirter Lauge von KOH in Lösung gebracht und durch Alkohol das Glykogen gefällt wurde. Die wichtigsten Ergebnisse sind:

1 kg Thier enthielt:

Versuch	Zucker in g	Glykogen in g	Versuch	Zucker in g	Glykogen in g
1	6.23	5,78	5	37.64	34,89
2	7,75	7,18	6	19,72	18,28
3	32.49	30.07	7	8,19	7,59
4	40,897	37,87			

1) v. Mering, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 16 S. 437. 1889.

2) R. Böhm und F. A. Hofmann, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak Bd. 8 S. 271 ff. u. S. 375 ff.

3) Richard Külz, Zeitschr. f. Biol. Bd. 22 S. 194. 1886.

4) Pflüger's Archiv Bd. 99 S. 191. 1903.

Also 1 kg Hund kann enthalten in maximo 37,87 g Glykogen entsprechend 40,897 g Zucker. Der Werth schwankt von 8,19 g Zucker (7,59 g Glykogen) bis 40,897 g Zucker (37,87 g Glykogen), d. h. um das 5fache bei gleicher Ernährung.

Auf 100 g Leberglykogen kommen im übrigen Körper 76,17 g bis 398 g.

Der maximale Glykogengehalt der Leber beträgt 20,17 % Zucker (18,69 % Glykogen), der kleinste 4,697 % Zucker (4,354 % Glykogen) Das Glykogen war in der Leber gleichmässig vertheilt.

Das Lebergewicht schwankte von 2,49 % bis 12,43 % (!) des Körpergewichtes und war im Mittel 6,34 %.

Der Glykogengehalt der Muskeln schwankte zwischen 0,78 % Zucker (0,72 % Glykogen) und 4,01 % Zucker (3,72 % Glykogen).

Ausserdem enthalten auch alle übrigen Organe Glykogen.

In den Knochen schwankte der Glykogengehalt als Zucker berechnet, von 0,197 % bis 1,9024 %, in den Eingeweiden von 0,0264 % bis 1,8428 %, im Fell von 0,0927 % bis 1,6801 %, im Herzen von 0.1074 % bis 1,3204 %, im Gehirn von 0,0469 % bis 0,287 %, im Blut von 0,0016 % bis 0,0066 %.

Es ist also gewiss: 1 kg Hund kann liefern in maximo 41 g Zucker aus Glykogen.

Ich bitte nun den Leser, die wichtige Thatsache zu beachten: v. Mering rechnete in seiner Beweisführung für den maximalen Glykogengehalt des Hundes pro 1 Kilo Thier 8,5 g, Pflüger im Jahre 1903 aber 11 g, und jetzt 1904 zeigt sich als richtiger Werth 41 g. Von diesem Werth hängt aber das Urtheil ab, ob der ausgeschiedene Zucker aus den Kohlehydratreserven des Körpers sich erklärt oder nicht.

v. Mering[1]) setzt 1886 ausdrücklich als Grundlage seiner Versuche voraus: „Es ist durch verschiedene Versuche festgestellt, „dass nach 3 Wochen langem Hungern die Hunde weder Glykogen in „der Leber noch in den Muskeln aufzuweisen haben." v. Mering[2]) hat hier offenbar übersehen, dass er 9 Jahre früher (1877) Versuche mitgetheilt hat mit dem Ergebniss, dass Hunde nach 18 und 21 Hungertagen noch 0,48 g Glykogen in der Leber beherbergten. Wohl bemerkt war das Glykogen nur durch Auskochen der Leber mit Wasser ohne Anwendung von Kali erhalten; also sind die Werthe zu klein. Ich[3]) habe aus der Leber eines Hundes, der 28 Tage gehungert hatte, noch 22,5 g Glykogen, aus den Muskeln

---

1) v. Mering, Verhandlungen des 5. Congresses f. innere Medicin. 1886.
2) v. Mering, Pflüger's Archiv Bd. 14 S. 281 u. 282. 1877.
3) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 91 S. 121. 1902.

19,23 g Glykogen erhalten. Es gibt gewiss noch höhere Gehalte an Glykogen bei Thieren nach langer Nahrungsentziehung.

Wir wollen nun die wichtigsten Versuche v. Mering's einer Prüfung unterwerfen:

I[1]). Ein Hund von 8800 g Körpergewicht, welcher längere Zeit ausschliesslich mit Fleisch gefüttert und früher längere Zeit mit Phloridzin diabetisch gemacht worden war, hungert seit 31. Mai 1888. Am 4. Juni erhält das Thier 9 g Phloridzin und hungert vom 31. Mai ab 20 Tage, während deren die Phloridzingaben oft wiederholt wurden; am 21. Hungertage ist das Thier dem Verenden nahe. Versuche, ihm durch Nahrungszufuhr wieder aufzuhelfen, waren von Erfolg.

Der Hund hat in den 20 Hungertagen ausgeschieden 67,76 g Zucker. Da 100 Phloridzin 38,1 Zucker liefern und der Hund im Ganzen 23,5 g Phloridzin erhielt, sind 9,0 g Zucker abzuziehen. Also ist ausgeschieden **58,76** g Zucker. Da der Hund 8,8 kg bei Beginn des Versuches wog, konnte er in sich 332,4 g Glykogen beherbergen = **360,8** g Zucker. —

v. Mering hebt hervor, dass der Hund längere Zeit vor Beginn des Versuches nur Fleisch erhalten hatte; als ob das für die Aufspeicherung von Glykogen ein ungünstiger Umstand wäre. Da es sich wohl um Pferdefleisch handelt, so ist zu beachten, dass hierdurch geradezu Glykogenmästung erzielt wird, wenn der Hund eine sein Nahrungsbedürfniss vollkommen befriedigende Fleischmenge erhielt. Denn das Eiweiss befriedigt die Bedürfnisse des Körpers zuerst. Ist es in ausreichender Menge in der Nahrung enthalten, so werden Fette und Kohlehydrate als Mast abgelagert.

Nach v. Mering „beweist" der mitgetheilte Versuch, „dass ein „kohlehydratfreies Thier reichlich Zucker bilden kann, das unter „dem Einfluss von Phloridzin unverändert im Urin erscheint. Da „es feststeht, dass bei Hunden durch 18 bis 20tägiges Fasten der „Glykogengehalt der Leber und der Muskeln schwindet, so ist an„zunehmen, dass auch im vorliegenden Falle durch 20tägiges Fasten „das Glykogen bereits geschwunden war. Diese Annahme wird aber „zur vollen Gewissheit, wenn man berücksichtigt, dass das Versuchs„thier während des 20tägigen Hungerns noch 67 g Zucker von „seinem Körper hergegeben hat." [2])

v. Mering meint also, dass der Hund, wenn er kein Phloridzin erhalten hätte, sein gesammtes Glykogen verbraucht haben würde.

---

1) v. Mering, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 16 S. 435. 1889.
2) v. Mering, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 16 S. 436. 1889.

Dieselbe Menge habe er nun, als er Phloridzin einnahm, auch verbraucht und ausserdem noch diejenige, welche durch den erzeugten Diabetes ausgeschieden wurde. Bedenkt man, dass das Wesen des Diabetes in einer mangelhaften Verwerthung der Kohlehydrate besteht, so muss man die Möglichkeit im Auge behalten, dass bei dieser Krankheit die Verarbeitung, d. h. der Verbrauch der Kohlehydrate geschädigt oder ganz aufgehoben ist. Da nun Phloridzin Diabetes erzeugt, so lähmt es vielleicht die Verarbeitung der Kohlehydrate, d. h. verhindert ihren Verbrauch. Es ist desshalb sehr wohl denkbar, dass die Phloridzingabe die innere Zerstörung der Kohlehydrate im Körper aufhebt, so dafs man nicht berechtigt ist, anzunehmen, dass ausser dem durch den Zuckerharn bedingten Verlust noch ein zweiter, dem inneren Stoffwechsel angehöriger in ungeschwächter Stärke in Betracht komme.

Nun ist ja aber ferner die Voraussetzung v. Mering's, dass ein Hund nach 20 Hungertagen keine Kohlehydrate mehr besitze, wie ich bewiesen habe, durchaus nicht richtig.

Die bestimmte Behauptung v. Mering's, dass ein kohlehydratfreier Hund nach Einnahme von Phloridzin reichliche Mengen von Zucker erzeugen könne, ist demnach sicher durch seinen Versuch nicht bewiesen.

Versuch II (es ist bei v. Mering Versuch LX). Ein Hund von 26200 g Körpergewicht, vorher längere Zeit mit Fleisch gefüttert, hungert 2 Tage, erhält dann während 11 Hungertagen viele Dosen Phloridzin und entleert im Ganzen 275 g Zucker. Hiervon gehen ab 22,9 g Zucker, stammend aus 60 g des eingenommenen Phloridzins. Also **252,1** g Zucker ausgeschieden.

Nach unserer Berechnung konnte der Hund beim Beginn des Versuches 995,6 g Glykogen = **1074,2** g Zucker in seinem Körper beherbergen. Abgegeben hat er **252,1** g Zucker.

Dieser Versuch ist genau wie der vorhergehende zu beurtheilen und entgegen der Ansicht v. Mering's kein Beweis, dass ein kohlehydratfreies Thier Zucker erzeugen könne.

Versuch III[1]) (Versuch LXI v. Mering's). Ein Pudel von 6200 g Gewicht erhält nach 2 Tagen Fasten wiederholte Dosen von Phloridzin ohne Nahrung. In 14 Hungertagen scheidet er aus 81 g Zucker, weniger 6,5 g Zucker aus 17 g Phloridzin = **74,5** g Zucker.

Der Hund konnte bei Beginn des Versuches enthalten 235,6 g Glykogen = **250,6** g Zucker.

---

1) v. Mering, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 16 S. 438.

Versuch IV[1]) (Versuch LXII v. Mering's). Ein Hund von 8500 g Gewicht scheidet auf wiederholte Phloridzingaben innerhalb 19 Hungertagen 115,7 g Zucker aus. Da v. Mering die Menge des gegebenen Phloridzins nicht angegeben hat, so ergänze ich nach Versuch I, in dem ein Hund von fast demselben Gewicht fast ebenso lange der Phloridzincur unterworfen wird. Demnach sind 9,0 g Zucker aus Phloridzin abzuziehen = **106,7** g Zucker.

Der Hund konnte enthalten im Beginne des Versuches 323 g Glykogen = 358,5 g Zucker. Es ist also auch hier der ausgeschiedene Zucker durch den Glykogenbestand des Körpers vor dem Versuch gedeckt.

v. Mering[2]) sagt nun:

„Da diese vier Versuche — — — zeigen, dass ein Thier, dessen „Körper frei von Kohlehydraten ist und nur aus Eiweiss und Fett „besteht, unter dem Einfluss von Phloridzin im Hungerzustande „ganz erhebliche Mengen von Zucker ausscheidet, so kann der „während des Hungerns ausgeschiedene Harnzucker nur aus zersetztem „Fleisch oder Fett stammen. Nach meiner Ansicht rührt der Zucker „im Wesentlichen nicht aus zerfallenem Fett, sondern aus zerfallenem „Eiweiss her."

v. Mering berechnet nun, dass, wenn beim Stoffwechsel des Eiweisses nach Abspaltung von kohlensaurem Ammoniak der ganze Kohlenstoff des stickstofffreien Restes Zucker bildet, auf 1 g Stickstoff 8 g Zucker oder auf 1 g Harnstoff 4 Theile Zucker entfallen.

Zu Gunsten der Auffassung v. Mering's wird man zuerst erwidern, dass in den mitgetheilten Rechnungen die Deckung der ausgeschiedenen Zuckermenge durch den Kohlehydratbestand des Körpers nur darum erzielt sei, weil dieser Bestand stets ungefähr als maximaler in Rechnung gestellt sei. Demgegenüber antworte ich, dass v. Mering mehr Versuche angestellt, als er mitgetheilt hat; diese mitgetheilten sind offenbar eine Auslese und am meisten geeignet, für das zu Beweisende Andere zu überzeugen. v. Mering sagt ja: „Da diese vier Versuche, sowie mehrere, die zu schildern „ich unterlasse, übereinstimmend zeigen" u. s. w. —

Selbstverständlich folgt aus unseren Berechnungen nur, dass ein strenger Beweis für die Behauptung nicht erbracht ist, dass ein kohlehydratfreies Thier reichliche Mengen Zucker erzeugen könne. Die Möglichkeit dieses Vorganges ist aber hierdurch nicht widerlegt.

Zur Zeit, als v. Mering seine Untersuchungen ausführte,

1) v. Mering, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 16 S. 438.
2) v. Mering, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 16 S. 439.

wusste man noch nicht, dass viele Stoffe des Thierkörpers, die bis dahin als echte Eiweissstoffe angesehen wurden, vorgebildetes Kohlehydrat enthalten, also Glykoside sind. Es ist leichter, anzunehmen, dass unter Umständen solche Glykoside Zucker liefern, als sich vorzustellen, dass aus Eiweiss, welches kein Kohlehydrat enthält, Zucker hervorgehen könne. Wie gross der Vorrath dieser gebundenen Kohlehydrate ist, weiss man nicht. Es bleibt zu beachten, ob die Vorstellung v. Mering's thatsächlich berechtigt ist, wenn wir nicht das reine Eiweiss, sondern die Zuckeräther von Eiweissstoffen verantwortlich machen für die beim Diabetes ausgeschiedenen Zuckermengen, welche sich aus dem Glykogen nicht ausreichend erklären.

Dr. W. Prausnitz[1]) hat v. Mering's Versuche wiederholt. In zwei Versuchsreihen wählte er je zwei möglichst ähnliche Thiere aus, liess sie nicht hungern, sondern fütterte beide auf gleiche Weise 4—7 Tage mit Fleisch und Speck.

Prausnitz tödtete nach Ablauf der vorbereitenden Fütterungszeit das Controllthier und begann dann die Eingabe von Phloridzin an das Versuchsthier, bei dem die Menge des ausgeschiedenen Zuckers bestimmt wurde.

Ich halte diese Versuche nicht für beweiskräftig. Denn wenn man zwei noch so ähnlich aussehende Thiere ohne Weiteres 4 oder 7 Tage, wie es Prausnitz in seinen beiden Reihen durchführt, füttert, so kann der Glykogengehalt sehr verschieden sein.

E. Külz[2]) fütterte Tauben absichtlich sehr reichlich mit Weizen und Brot und tödtete sie alsdann in voller Verdauung. Der Gehalt der Leber an Glykogen schwankte zwischen 0,91 und 8,89 %, „obgleich", wie Külz hervorhebt, „die Thiere aus einem Schlage stammten und „6 Tage lang derselben Fütterungsweise unterworfen waren". Also trotz gleicher Ernährung betrug nach 6 Tagen die Glykogenanhäufung in einem Fall fast 10 Mal so viel als in dem anderen Fall.

In Versuchsreihe I von Prausnitz kommt als erschwerender weiterer Fehler hinzu, dass von den beiden gleich schweren Thieren bei gleicher Nahrung in nur 7 Tagen Nr. 1 abnahm von 23,35 kg auf 22,85 kg, also um 0,50 kg, Nr. 2 aber von 23,50 kg auf 22,55, also um 0,95 kg.

Daraus folgt, dass das eine Thier bei gleicher Nahrung um doppelt so viel als das andere Thier abgenommen hat. Das hat doch wahrscheinlich seinen Grund in dem stärkeren Stoffwechsel von Nr. 2. Dass dieses Thier also bei ganz ungenügender Ernährung mehr von

1) W. Prausnitz, Zeitschr. f. Biol. Bd. 29 S. 168. 1892.
2) E. Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes S. 18. 1891.

seinem Glykogenvorrath verbraucht als das andere, ist sehr wahrscheinlich. Jedenfalls ist durch die Verschiedenheit der Gewichtsabnahme bewiesen, dass das eine Thier nicht die Controlle des anderen Thieres sein kann. Nun wählt als Controllthier Prausnitz gerade das Thier, das von vornherein als das glykogenärmere angesehen werden muss.

In der zweiten Versuchsreihe wählte Prausnitz wieder zur Controlle das Thier, welches an Gewicht verloren, und benutzte zum Versuche das andere, das sein Gewicht behauptet hatte.

Eine andere Unsicherheit kommt in die Versuche dadurch, dass Prausnitz nicht die gesammte Muskulatur auf ihren Glykogengehalt untersucht hat, sondern nur einzelne Proben von den Extremitäten, der Brust und dem Rücken. Da die einzelnen Muskeln sehr in ihrem Gehalt an Glykogen sich unterscheiden, muss die ganze Muskulatur zerkleinert und Proben hiervon entnommen werden.

Die Versuche von Prausnitz lassen sich also nicht wohl in anderer Art verwerthen, als v. Mering dies that.

In Reihe I schied der Hund von 23,35 kg nach Einnahme von 92 g Phloridzin aus 286,7 g Zucker. Hiervon geht ab 35,0 g Zucker aus Phloridzin; bleibt **251** g Zucker. In dem Hund konnten anfänglich enthalten sein in maximo 889,2 g Glykogen = **959,6** g Zucker.

In Reihe II schied der Hund aus 115,3 g Zucker. Hiervon geht ab 9,6 g Zucker aus 25,25 g Phloridzin; also hat das Thier ausgeschieden **105,7** g Zucker. Da der Hund 7,85 kg bei Beginn des Versuches wog, konnte er in maximo in sich beherbergen 296,4 g Glykogen = **319,8** g Zucker.

Es ist also durch Prausnitz nicht bewiesen, dass der ausgeschiedene Zucker sich aus dem Glykogenvorrath des Körpers nicht ableitet. Im Verein mit anderen Versuchen lässt sich aber eher die Arbeit von Prausnitz als Ergänzung in statistischer Beziehung heranziehen.

Hochwichtige Arbeiten[1]) auf diesem Gebiete sind ferner unter Leitung von Professor Rumpf von Dr. Grunow, Dr. Hartogh und O. Schumm ausgeführt worden.

Das Ziel der Untersuchung war, durch Phloridzingaben eine möglichst grosse Ausscheidung von Zucker bei möglichst kleinem Eiweissstoffwechsel zu erzielen. Die Versuchsthiere waren grosse Hunde, welche auf das Reichlichste mit Speck neben kleinen Mengen

1) Dr. Hartogh und O. Schumm, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 45 S. 11.

von Schinken und Blumenkohl ernährt wurden. „Der Speck wurde „in solchen Mengen verabreicht, dass er mehr als genügte, das „Calorienbedürfniss zu decken, wobei wir die von Rubner gefundenen Werthe zu Grunde legten.“

Dem eigentlichen Versuche ging eine Vorbereitungszeit voraus, welche den Zweck verfolgte, den Hund möglichst glykogenarm zu machen. Desshalb wurden die Thiere zunächst angestrengtester körperlicher Arbeit unterzogen. Grosse Hunde wurden zum Karrenziehen verwendet, kleine mussten in einem zu diesem Zweck hergestellten Tretrad laufen. Diese Arbeit mussten die Thiere vor Beginn der Vorbereitungsdiät leisten, und zwar unausgesetzt mindestens 6 bis 8 Stunden lang. Die Thiere hatten also vor Beginn der 8 Arbeitsstunden nicht gehungert. Demnach hing es von dem Ernährungszustande derselben ab, ob sie auf Kosten von Eiweiss oder Fett oder Kohlehydrat die Arbeit verrichteten. Es ist desshalb nicht gewiss, dass diese Anordnung einen Verbrauch von Glykogen bedingte.

Die nach der Arbeit eintretende Diät nahm 6 bis 14 Tage in Anspruch. Innerhalb dieser Zeit wurde der Körper der Hunde mit Fett möglichst überschwemmt. Nach Abschluss dieser sogenannten Vorbereitungszeit erfolgte nochmals eine 6 bis 8 stündige Periode von Arbeit. Da nun unzweifelhaft alle Nahrungsstoffe als Quelle der Muskelkraft in Betracht kommen, je nach dem gegenwärtigen Ernährungszustande, so liegt hier die Möglichkeit vor, dass die zweite Arbeitsperiode sich wesentlich auf Kosten des in reichster Menge vorhandenen Fettes vollzog. Demnach ist es nicht gewiss, dass der ursprünglich vorhandene Glykogenvorrath durch die zwei Arbeitsperioden zum Schwinden gebracht worden ist. Hartogh und Schumm heben übrigens ausdrücklich hervor, dass es ihre Absicht war, das aufgespeicherte Glykogen zum Schwinden zu bringen oder wenigstens auf ein Minimum zu reduciren. Sie wollen aber „nicht entscheiden, inwieweit dieses überhaupt möglich ist“. Es fehlt eben ein Controllversuch, da es sich um eine ganz ungewöhnliche Art der Vorbereitung handelt.

Zur leichteren Verständigung beginne ich mit der Zergliederung des merkwürdigsten der ausgeführten Versuche — d. h. des Versuches VI.

Eine Dogge von 60 kg Körpergewicht erhielt nach überstandener Vorbereitungszeit 24 Tage lang täglich grosse Phloridzingaben und schied aus 1288,3 g Zucker.

Es ist nun aber zu bedenken, dass wir über Hunde von solcher Riesengrösse keine Erfahrung haben, betreffend den Glykogengehalt

ihres Körpers. Gewiss ist bloss, dass ihr specifischer Stoffwechsel im Vergleich zu den meist gebrauchten Hunden ausserordentlich klein sein wird. Die Bedingungen zur Glykogenanhäufung sind also besonders günstig.

Wir wollen auf Grund zuverlässiger Thatsachen berechnen, wie viel Glykogen ein Hund von 60 kg möglicher Weise wohl enthalten kann.

Schöndorff hat bewiesen, dass ein Hund in maximo pro Kilo 41 g Zucker aus seinem Glykogenvorrath liefern kann.

Der Hund von 60 kg, den Theodor Rumpf mit Phloridzin diabetisch machte, konnte zur Ausscheidung von 1288,3 g Zucker gebracht werden. Da aber 1 kg Thier liefern kann 41 g Zucker, würden beim Beginn des Versuches 2460 g Zucker als Bestand im Hund angenommen werden dürfen. Die ausgeschiedene Zuckermenge ist also mehr als gedeckt.

Nun kann man ja natürlich einwenden, dass ein so hoher Maximalwerth schwerlich in der Regel bei Hunden vorkomme. Das ist wahr. Aber man kann den Maximalwerth eben auf die Hälfte reduciren, und die Zuckerausscheidung ist dann noch immer durch den Glykogenbestand des Organismus gedeckt.

Zu beachten bleiben aber noch folgende Thatsachen.

Es ist allgemein anerkannt, dass der Glykogengehalt der Leber und Muskeln unmittelbar nach dem Tode erheblich abnimmt, ohne dass man genau die Grösse dieser Abnahme kennt. Dieser Verlust an Glykogen, der die Analyse behaftet, wird einfach vernachlässigt.

Ebenso wird der Zucker der Organe nicht in Rechnung gestellt, weil die Aufschliessung mit Kalilauge den Zucker zerstört.

Es liegen Thatsachen vor, welche das Vorkommen von Dextrinen in den Organen wahrscheinlich machen. Wir wissen jetzt, dass sie ebenfalls bei Aufschliessung der Organe mit Kalilauge theilweise zerstört, andererseits durch Alkohol von 66% nicht gefällt werden. Wie H. Loeschke[1]) erst vor einiger Zeit in meinem Laboratorium festgestellt hat, gehen bei der Filtration der trüben alkalischen Organlösungen immer Glykogenmengen verloren, die oft ungeheuer gross sind. Das ist ein sehr bedenklicher Punkt, auf den bis jetzt Niemand geachtet hat, so dass viele Analysen viel zu kleine Werthe gaben.

Da das Glykogen fast durch den ganzen Organismus verbreitet ist, und da Unsicherheit herrscht über die Höhe der vernachlässigten

---

1) H. Loeschke, Pflüger's Archiv Bd. 102 S. 592. 1904.

Werthe, so muss man es als möglich ansehen, dass dieselben vielleicht grösser sind, als man nach Gutdünken bisher angenommen hat.

Unter den Phloridzinversuchen, welche die Zuckerbildung aus Eiweiss beweisen sollen, ist noch eine bemerkenswerthe Arbeit von Dr. Muneo Kumagava und Dr. Rentaro Hayashi[1]) zu nennen. Eine fettreiche Hündin von 17 kg wurde bei absoluter Nahrungsentziehung 98 Tage am Leben erhalten. Der Hund erhielt am 15. 23. 32. Hungertage kleine Phloridzininjectionen unter die Haut und sonderte ab 9,12, 10,1, 6,848 g Zucker. Am 39. Hungertag wog der Hund 11 kg, hatte also 35,3 % seines Gewichtes verloren und erhielt 2,5 g Phloridzin und schied in den darauffolgenden Tagen 62,0 g Zucker aus. Am 98. Hungertag (Todestag) wog der Hund 5,96 kg, hatte also 65 % seines Gewichtes verloren. Das ist ein Beweis, dass das Thier eine grosse Masse von Reservestoffen enthalten hat. Es ist mir kein Fall aus der Literatur bekannt geworden, in dem ein Säugethier durch Hungern ²/₃ seines Gewichtes bis zum Tode verlieren konnte. Kumagava hält es nun für ausgemacht, dass der Hund am 39. Hungertag kein Glykogen mehr in seinem Körper enthalten hat und doch noch 62 g Zucker ausscheiden konnte.

Ich habe das Fleisch eines Hundes analysirt, der 38 Tage keine Nahrung erhalten hatte und noch sehr kräftig war. Das Fleisch enthielt noch 0,018 % Glykogen; allerdings also nur Spuren. Mehrmals berichtete ich aber von einem anderen auch sehr fetten Hunde, der 28 Tage keine Nahrung mehr erhalten hatte. Er wog am 28. Tage 33,6 kg, enthielt in der Leber als Zucker berechnet 24,26 g Glykogen, in den Muskeln 20,750 g, in Knochen und Weichtheilen 5,890 g, im Fett 1,402 g, im Ganzen 52,504 g. Dieser Hund war 3 Mal schwerer als der von Kumagava und hatte nur 28, nicht 39 Tage gehungert. Immerhin beweist meine Beobachtung, dass bei fetten Hunden nach sehr langer Hungerzeit noch recht bedeutende Glykogenvorräthe im Körper sein können. Desshalb ist die Voraussetzung von Kumagava doch keineswegs als eine ganz sichere anzuerkennen. Es muss Gewicht dabei gelegt werden darauf, dass Kumagava's Hund ein Thier von aussergewöhnlicher Körperbeschaffenheit d. h. aussergewöhnlich grossen Vorräthen an Reservestoffen, war.

Die Berechnungen Kumagava's stützen sich auf die durch Phloridzin bedingte Vermehrung der Zucker- und Stickstoffausscheidung, welche er zur Bestimmung der aus dem zersetzten Körpereiweiss stammenden Zuckermenge benutzt. Weil diese mehr als ausreicht zur Erklärung des durch den Harn ausgeschiedenen Zuckers, folgert

1) Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abth. 1898 S. 431.

Kumagava, dass der Zucker aus dem Eiweiss entstanden sein müsse.

Wenn man die Annahme macht, dass das Phloridzin die Oxydation des Zuckers schädigt oder die Durchlässigkeit der Niere für Zucker steigert, so erleidet der Stoffwechsel einen Verlust an stickstofffreier Substanz, der durch stärkere Verbrennung von Eiweiss ausgeglichen werden muss. Das wird noch einleuchtender, wenn man annimmt, dass das Fett eine grosse Zuckerquelle ist, so dass der Weg zur Oxydation der Fette über den Zucker geht. Der Versuch von Kumagava beweist also Nichts für die Zuckerbildung aus Eiweiss, Nichts gegen die Zuckerbildung aus Fett.

Ein sehr merkwürdiger von E. Hédon[1]) angestellter Versuch, den dieser auch als Beweis für die Zuckerbildung aus Eiweiss beibringt, bezeugt, dass die Vergiftung eines seines Pankreas beraubten Thieres mit Phloridzin selbst in den letzten Stadien vor dem Tode „in der letzten Periode des Marasmus" kräftige Glykosurie erzeugt, obwohl wie Hédon meint, alle Vorräthe an Kohlehydraten und Fett erschöpft sind. Es ist doch ganz unmöglich, einem Thiere anzusehen, ob es noch Fett enthält; desshalb hätte Hédon beweisen müssen, dass das Blut vor der Phloridzingabe keinen Zucker enthielt und der Körper bei der Analyse fettfrei war. Bereits Sandmeyer bewies, dass die zu Skeletten abgemagerten pankreaslosen Hunde stets noch Fett im Körper enthalten. Ich habe dies bestätigt. So sehr ich darnach häufig suchte, niemals habe ich Fleisch herabgekommener Thiere auffinden können, welches kein Fett enthalten hätte. Da nun das Fett eine Zuckerquelle sein kann, beweist auch dieser Versuch Hédon's Nichts für die Zuckerbildung aus Eiweiss.

In der ganzen Diabetesliteratur macht sich das Bestreben geltend bei der Untersuchung, woher der ausgeschiedene Zucker stammt, die Schlussfolgerung zu ziehen, dass derselbe aus Eiweiss abgeleitet werden müsse, wenn der Glykogengehalt des Körpers nicht auszureichen scheint. Es ist desshalb nothwendig, zu fragen, ob die neben Glykogen im Organismus lagernden Kohlehydratvorräthe vernachlässigt werden dürfen.

Kohlehydrate in fester chemischer Bindung sind ja in den Glykoproteïden, Glykoproteïnen u. s. w. enthalten, welche durch hydrolytische Spaltung Zucker liefern können neben Eiweiss. v. Mering hat ja gleich bei seiner Entdeckung darauf hingewiesen, dass durch die Phloridzinvergiftung bei hungernden Thieren die Ausscheidung des Zuckers sich verknüpfe mit einer Steigerung der Ausscheidung

---

1) E. Hédon, Diabète. Dictionnaire de Physiol. t. IV p. 818.

des Stickstoffs. v. Mering schloss daraus, dass alles Eiweiss im Wesentlichen beim Stoffwechsel in Ammoniumcarbonat und Zucker zerfalle. Nun hat aber schon v. Mering bewiesen, dass eine Steigerung der Stickstoffausscheidung nach Phloridzinvergiftung sich nicht zeigt, wenn die Thiere gut ernährt werden. Es dürfte also die öfters beobachtete Steigerung des Eiweissstoffwechsels in diesem Falle wenigstens theilweise dieselbe Ursache haben, welche vor dem Hungertod in Folge des Fettmangels sich geltend macht. Denn beim Diabetes tritt ein Mangel an verwerthbarem Kohlehydrat auf. Ferner hat Th. Rumpf[1]) Fälle von schwerem Diabetes beschrieben, bei denen keine Steigerung der Stickstoffausscheidung nachgewiesen ist. Ebenso erklärt sich bei dem Versuche mit der Dogge die grosse ausgeschiedene Menge des Zuckers unmöglich aus den gleichzeitig umgesetzten geringen Eiweissmengen. So gelangten denn manche Forscher, wie z. B. Rumpf und andere Kliniker, zu der Vorstellung, dass nicht das Eiweiss, sondern das Fett die unbekannte Quelle des Zuckers sei.

Es ist sicher, dass die im Thierkörper auftretenden Glykoproteïde durch Hydrolyse einerseits Zucker und andererseits Eiweiss liefern. Wenn das eine Spaltungsproduct nun wirklich, wie Alle glauben, Eiweiss ist wie anderes Eiweiss, warum soll es sich anders im Körper verhalten als das übrige Eiweiss? Die Hydrolyse bedingt allerdings einen Status nascendi, der Vorgang führt aber stets mit Abschluss der Hydratation zum chemischen Gleichgewicht der Spaltungsproducte. Es ist also klar, dass durch Hydrolyse ein Glykoproteïd im Stoffwechsel Zucker liefern kann, ohne dass das Eiweiss, von dem sich der Zucker abgetrennt hat, nun zerfallen oder oxydirt werden muss. Das ist ja auch schon mit grosser Bestimmtheit von Forschern ausgesprochen worden, die sich eingehend mit dieser Frage beschäftigt haben. So hebt Krawkow[2]) hervor, dass das Kohlehydrat kein integrirender Bestandtheil des eigentlichen Eiweissmoleküls ist; zu demselben Ergebniss gelangte Blumenthal[3]). Beide Forscher zeigten, dass nach Abspaltung der Kohlehydratgruppe immer Reste blieben, welche durch ihre Eigenschaften als Albumine charakterisirt erschienen, jedoch bei erneuter Behandlung mit Säuren kein Kohlehydrat mehr lieferten. „Bei dem in Freiheit-„setzen der Kohlehydratgruppe war also das Eiweissmolekül nicht „zertrümmert worden wie bei der Fäulniss oder Pankreasverdauung.“

1) Th. Rumpf, Berl. klin. Wochenschr. 1895 Nr. 31, von 1899 Nr. 9. — Deutsche med. Wochenschr. 1900 Nr. 40.

2) Krawkow, Pflüger's Archiv Bd. 65 S. 281. 1897.

3) F. Blumenthal und P. Mayer, Berl. chem. Ber. Bd. 32 S. 274. 1899.

Wenn also im Harn eine Zuckerausscheidung ohne vermehrte Stickstoffabsonderung beobachtet wird, so ist man nicht berechtigt, zu behaupten, dass der Zucker nicht einem Glykoproteïd entstamme.

Da im Organismus die Hydrolyse sich unter anderen Bedingungen vollzieht als beim Kochen der Glykoproteïde mit Säuren im Reagensglas, so ist es nicht auffallend, dass dort nur Zucker, hier öfter amidirter Zucker abgespalten wird.

Wir wollen uns nun die Frage vorlegen, ob keine Schwierigkeit in quantitativer Beziehung vorliegt, in den Glykoproteïden die unbekannte Quelle des Zuckers zu suchen.

Nach Bidder und Schmidt enthält 1 kg Katze 35,5 g Stickstoff = 221,9 g Eiweiss. Also können wir für den von Rumpf benutzten Hund von 60 kg annehmen ungefähr 13,314 kg Eiweiss. Da der Hund nun 1,288 kg Zucker ausgeschieden hat, braucht man im Eiweiss nur ca. 10 % Zucker anzunehmen, um Alles zu erklären. Es gibt ja aber Glykoproteïde, die reicher an Zucker sind, und nicht alles Eiweiss enthält Kohlehydrat.

Vielen liegt eine besondere Schwierigkeit für die Annahme, dass der durch den Glykogengehalt nicht erklärbare, im Diabetes ausgeschiedene Zucker aus Glykoproteïden stamme, in dem geringen Betrag an Zucker, den man bei der Hydrolyse der meisten Eiweisskörper erhalten hat.

Demgegenüber steht aber die Thatsache, dass die Leichtigkeit der Zerlegung der verschiedenen Glykoproteïde durch Hydrolyse sehr grosse Unterschiede darbietet. In Folge dessen sind bald schwächere, bald stärkere Säuren, bald kürzeres, bald längeres Kochen nöthig. Die hydrolisirenden Mineralsäuren zerstören aber besonders bei grösserer Stärke und längerer Einwirkung sämmtliche Kohlehydrate mehr oder weniger unter Erzeugung von Laevulinsäure und Humussubstanzen. Es ist ja ferner natürlich nicht ausgeschlossen, dass Kohlehydrate im Eiweissmolekül so gebunden sind, dass sie durch Hydrolyse nicht abgesprengt werden können, oder dass wir noch kein passendes Verfahren zu ihrer Gewinnung besitzen. Es ist ja überhaupt erst durch die Entdeckung Pavy's[1]) möglich geworden, die Existenz von Kohlehydrat in Substanzen nachzuweisen, welche bisher allgemein als echte Eiweissstoffe angesehen worden sind. Noch wenige Jahre vorher hatte man keine Berechtigung, Kohlehydrate im Eiweissmoleküle anzunehmen, — und zwar auf Grund von Untersuchungen, die einer der besten Kenner der Kohlehydrate, nämlich B. Tollens[2]), mit

1) F. W. Pavy, The Physiology of the Carbohydrates. London 1894.

2) Wehner und Tollens, Berichte der deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 19 Nr. 6 S. 707. 1886. — Liebig's Annalen Bd. 243 S. 314. 1888.

Eiweissstoffen ausgeführt hat. Tollens machte die Entdeckung (1886), dass alle echten Kohlehydrate beim Kochen mit 20%iger Salzsäure Laevulinsäure liefern, welche als Acetylpropionsäure anzusehen ist. „Stoffe, welche ihrer Constitution nach nicht zu den Kohlehydraten „gehören, haben keine Laevulinsäure geliefert," wie Isosaccharin, Phloroglucin, Santonin, Piperinsäure, Inosit, Carmin, Tannin. Tollens zeigte ferner, dass seine Reaction auch gelingt, wenn man Glykoside mit Salzsäure von 20% kocht. Dies wurde bewiesen durch Hydrolyse des Salicins und Amygdalins und die Darstellung der laevulinsauren Silbersalze.

Vollkommen negativ war die Prüfung des elastischen Gewebes, des Caseïnes und des Fibrines. Aus Rippenknorpel wurde laevulinsaures Silber erhalten. Wehner und Tollens erklären:

„Da nun die entstehende Laevulinsäure erstens nur einen Bruch- „theil der zersetzten Kohlehydrate bildet, indem die Humin- „substanzen u. s. w. stets in bedeutender Menge abgeschieden werden, „und da zweitens die Gewinnung der Laevulinsäure wenig voll- „ständig ist, so liegt, falls nur wenig Kohlehydrat in der unter- „suchten Substanz vorhanden ist, die Gefahr nahe, dass die ent- „standene Laevulinsäure übersehen wird, und wir verwahren uns dess- „halb ausdrücklich gegen definitive Schlüsse darüber, ob sich sehr „**geringe Mengen** Laevulinsäure z. B. aus Eiweiss u. s. w. bilden, „indem wir nur aufrecht halten, dass, wenn wir keine oder nur „zweifelhafte Mengen Laevulinsäure gefunden haben, diese Säure „(wenn überhaupt) nur in **geringer Menge** aus der untersuchten „Substanz entsteht und zwar in **bedeutend** geringerer Menge, als „der Fall ist, wenn die Substanz ein Kohlehydrat, ein Glykosid „u. dergl. ist; denn reine Kohlehydrate, Glykoside u. s. w. haben „uns stets . . . mit Leichtigkeit **erhebliche Mengen** Laevulinsäure gegeben." [1])

Nachdem F. W. Pavy die neue Bahn gebrochen, und neue empfindlichere Methoden zum Nachweise des Zuckers auf Grund der Entdeckungen von Emil Fischer geschaffen worden sind, hat sich gezeigt, dass Tollens mit Rücksicht auf das Caseïn vollkommen richtig die Abwesenheit einer Kohlehydratgruppe im Molekül leugnete, während das Fibrin einen geringen Gehalt ergeben zu haben scheint. Mit der Vertiefung und Ausbreitung der Forschung sind immer mehr Eiweissstoffe bekannt geworden, aus denen bei geeigneter Behandlung Kohlehydrat erhalten werden kann. Während aus den Mucinen und Mucoiden sehr grosse Beträge von Kohle-

---

1) Wehner und Tollens, a. a. O. S. 319.

hydraten (aus Sputummucin fand F. Müller[1]) 36,9%) nachgewiesen werden konnten, ebenso aus dem Ovalbumin 10 bis 11% (Seemann)[2]), zeigte sich in den meisten Eiweissstoffen der aus ihnen abspaltbare Betrag an Kohlehydraten so auffallend klein, dass nach allgemeiner Ansicht besonders der Kliniker die bei dem Diabetes der Thiere und des Menschen aus dem Glykogen nicht erklärbare Zuckerausscheidung auch durch das im Eiweiss des Körpers vorgebildete Kohlehydrat nicht erklärbar sei.

Es ist aber die erste Forderung der Exactheit, dass wir den Zucker (als Kohlehydrat) aus Kohlehydrat uns abzuleiten bemühen und nach anderen Quellen erst suchen, wenn deren Vorhandensein bewiesen ist.

Es bleibt also zu beachten, dass der chemische Nachweis der gebundenen Kohlehydrate mit grossen Schwierigkeiten verbunden ist. Man weiss, dass die Glykoside, die man Glykoproteïde und Glykoproteïne nennt, sehr verschiedene Substanzen sind, wie schon daraus folgt, dass bei den einen fast $^1/_3$ des Gewichts des Glykosids aus Kohlehydrat besteht, bei den anderen $^1/_{10}$, bei wieder anderen viel weniger, bis unter $^1/_{100}$. Der Stoffwechsel der Thiere und Pflanzen hat so viel Aehnlichkeit, die sich auch in dem reichen Gehalt an Glykosiden in beiden Reichen kundgibt. Es muss desshalb als möglich in das Auge gefasst werden, dass die thierischen Zellen auch solche Glykoside enthalten, welche mit denen der Pflanzen noch grössere Aehnlichkeit darbieten oder mit ihnen identisch sind. Wie ungeheuer gross die Zahl der Glykoside ist und wie verschieden ihre Eigenschaften, erkennt man, wenn man die Zersetzungsgleichungen einiger Glykoside sich vergegenwärtigt[3]).

$C_{20}H_{22}O_{11} = C_{14}H_8O_4 + \text{Glukose} + H_2O$
Ruberythrinsäure — Alizarin

$C_{15}H_{20}O_8 = C_9H_6O + \text{Glukose} + H_2O$
Globularin — Globularetin

$C_{40}H_{70}O_8 = C_{28}H_{42}O_4 + 2\ \text{Glukose} + 2\ H_2O$
Parillin — Parigenin

$C_{30}H_{46}O_{14} = 3\ (C_8H_8O) + \text{Glukose} + 5\ H_2O$
Menyanthin — Menyanthol

$C_{27}H_{42}O_{12} = C_{21}H_{30}O_6 + \text{Glukose}$
Argyräscin — Argyräscetin

$C_{26}H_{44}O_{15} = C_{14}H_{20}O_3 + 2\ \text{Glukose}$
Helleboreïn — Helleboretin

1) F. Müller, Zeitschr. f. Biol. Bd. 42 S. 489.
2) Seemann, Dissert. inaug. Marburg 1898.
3) Edmund v. Lippmann, Die Chemie der Zuckerarten S. 559. 1904.

$C_{10}H_{18}KNS_2O_{10} = C_4H_5NS + KHSO_4 + \text{Glukose}$
Myronsäure Allylsenföl Kaliumbisulfat

$C_{36}H_{42}O_6 + 4\ H_2O = C_{30}H_{38}O_4 + \text{Glukose}$
Helleborin Helleboresin

$C_{34}H_{56}O_{16} + 5\ H_2O = C_{16}H_{30}O_3 + 3\ \text{Glukose}$
Jalapin Jalapinolsäure

$C_{34}H_{56}O_{16} + 6\ H_2O = C_{16}H_{32}O_4 + 3\ \text{Glukose}$
Turpethin Turpetholsäure

$C_{34}H_{52}O_{20} + 7\ H_2O = C_{20}H_{18}O_3 + 4\ \text{Glukose}$
Senegin Senegenin

$C_{40}H_{64}O_{20} + 8\ H_2O = C_{16}H_{32}O_4 + 4\ \text{Glukose}$
Quillayasäure Methylsapogenin

$C_{20}H_{20}O_8 + 2\ H_2O = C_7H_6O_2 + C_7H_8O_2 + \text{Glukose}$
Populin Benzoësäure Saligenin

$C_{20}H_{27}NO_{11} + 2\ H_2O = C_7H_6O + HCN + 2\ \text{Glukose}$
Amygdalin Benzaldehyd Blausäure

$C_{21}H_{24}O_{10} + H_2O = C_{15}H_{14}O_2 + \text{Glukose}$
Phloridzin Phloretin

Dass der Traubenzucker auch im thierischen Körper die Neigung zur Bildung von Glykosiden hat, ist durch zahlreiche Beispiele bewiesen, besonders durch die Alkohole und Phenole, welche in den Organismus eingeführt, sich nach Emil Fischer und O. Piloty[1]) mit Zucker zu Glykosiden verbinden und dann zu Säuren oxydirt werden. So entsteht nach Einnahme von Chloralhydrat die Urochloralsäure, nach Einnahme von Campher die Camphoglykuronsäure, ebenso nach Einnahme von Euxanthon, Phenol, Thymol die Euxanthinsäure, die Phenolglykuronsäure und die Thymolglykuronsäure. — Zu nennen wäre hier auch das Lecithinglykosid.

Diese Glykoside liefern zwar alle Traubenzucker, wenn sie mit Mineralsäure erhitzt werden. Handelt es sich aber um den Nachweis solcher Glykoside in einem Organe, das Glykogen enthält, so ist die Analyse sehr erschwert, weil eben das Glykogen auch Traubenzucker liefert. Will man das Glykogen fortschaffen, muss man das glykogenhaltige Organ mit Kalilauge kochen. Kalilauge spaltet nun nicht alle, aber doch manche Glykoside. Der dabei entstehende Traubenzucker wird dann aber sofort durch das Alkali zerstört. Das Helicin[2]) wird durch Säuren, **Alkalien,** das Invertin

1) E. Fischer und O. Piloty, Berichte der deutschen chem. Gesellschaft 1891 S. 524. — E. Fischer 1893 S. 2405.

2) E. v. Lippmann, Chemie der Zuckerarten S. 493. 1904.

der Hefe und das Emulsin der Mandeln in Salicyaldehyd und Glukose gespalten. — Das Glykosido-Quajacol[1]) wird von verdünnten Alkalien bei mehrstündigem Kochen in Quajacol und Traubenzucker zerlegt. — Das Glukosanilid[2]) wird schon durch heisses Wasser in seine Bestandtheile, d. h. in Anilin und Traubenzucker, gespalten.

Beim Nachspüren auf bisher unentdeckte Zuckervorräthe scheint mir noch in Betracht gezogen werden zu dürfen, dass der Zucker in manchen Glykosiden nur locker gebunden, also in Dissociation verkehrt. Der Nachweis solchen Zuckers ist desshalb erschwert, wie der des freien Sauerstoffs der Organe, der nicht nachweisbar ist, weil die lebendige Zelle denselben nach Aufhören des Kreislaufs zu binden fortfährt. Der Zucker in diesen lockeren Verbindungen würde sich verhalten ähnlich wie die Salpetersäure im Mercurinitrat, die Kohlensäure im Natriumbicarbonat, der Sauerstoff im Oxyhämoglobin. Eine Lösung von Natriumcarbonat bindet locker um so mehr Kohlensäure innerhalb weiter Grenzen, je grösser der Procentgehalt der freien Kohlensäure ist. Je grösser also der Procentgehalt an gelöstem freien Zucker wäre, desto mehr könnte nach dieser Hypothese chemisch gebunden werden.

Zur Beurtheilung der Zuckervorräthe in einem diabetischen Organismus ist nun noch der freie Zucker der Säfte in Betracht zu ziehen.

Nach F. Th. Frerichs[3]) schwankt der Zuckergehalt des Blutes der Diabetiker von 0,28 % bis 0,44 %, nach Naunyn[4]) von 0,12 bis 0,7 %.

Dass der erhöhte Zuckergehalt des Blutes sich nothwendig mit einer Steigerung desselben in den Gewebssäften verknüpft, ist zu erwarten und durch die directe Analyse der Säfte der Diabetiker bewiesen. Quincke[5]) berichtet 0,14 bis 0,24 % Zucker in der Ascitesflüssigkeit; Foster[6]) im Pleuraexsudat 0,5 %; Husband[7]) in der Amniosflüssigkeit 0,7 % bei 5,5 % Zucker im Urin der Mutter;

1) E. v. Lippmann, a. a. O. S. 501.
2) E. v. Lippmann, a. a. O. S. 525.
3) F. Th. v. Frerichs, Ueber den Diabetes S. 270. Berlin 1884.
4) B. Naunyn, Ueber Diabetes Mellitus in Nothnagel's Pathologie und Therapie Bd. VII 1 S. 149. 1898.
5) Quincke, Berliner klinische Wochenschr. 1876 Bd. 37.
6) Foster, British and foreign med. chir review vol. 50 p. 485. 1872.
7) Husband, Obstetritical transactions vol. 24 p. 273. 1882.

Naunyn[1]) in dem serösen Pleuraexsudat 0,41 % Zucker in der ascitischen Flüssigkeit 0,27 % und 0,32 %.

Es ergibt sich also ungefähr dieselbe Breite der Schwankung in den Säften wie im Blute.

Es fragt sich, ob es sich für die Zellen der Organe eben so verhält, ob sich also auch hier Diffusionsgleichgewicht zwischen den Zellen und dem umspülenden Gewebssaft herstellen wird. Da die Zellsubstanz der Muskeln ein energischer Absorbent des Zuckers ist, so folgt, dass derselbe leicht nach dem Inneren der Zelle vordringt. Wenn in den Muskeln im Allgemeinen weniger Zucker als im Blutplasma gefunden wird, so hat das sicher denselben Grund, welcher bei der Gasanalyse den Muskel frei von Sauerstoff erscheinen lässt. Während des normalen Lebens ist immer freier Sauerstoff in der Muskelzelle. Mit dem Aufhören des Kreislaufs verschluckt die Muskelsubstanz den vorhandenen freien Sauerstoff vollständig und wird frei von Sauerstoff, weil keiner mehr nachgeliefert wird. So ähnlich könnte es sich auch für den Zucker verhalten.

Wir wollen es demnach als möglich ansehen, dass in den Organen ungefähr derselbe Zuckergehalt wie im Blute sei, und berechnen, wie viel freier Zucker in maximo im Körper eines Diabetikers enthalten sein kann. Bei einem Gewicht von 60 kg und einem Procentgehalt von 0,7 Zucker ergibt sich ein Bestand von 420 g Zucker. Dieser ausserordentlich grosse Werth wird um so mehr erreicht werden, je mehr die Zellen der Organe die Fähigkeit, den Zucker zu verarbeiten, verloren haben. Nach Ansicht einiger klinischer Autoritäten auf diesem Gebiete kommen ja Fälle vor, bei denen gar keine Kohlehydrate mehr vom Organismus oxydirt werden. In diesem Falle kann sich natürlich Diffussionsgleichgewicht zwischen dem Zucker des Blutes und der Organmasse herstellen. — Ich verkenne keineswegs, dass ein Zuckergehalt von 0,7 % nur eine Ausnahme ist. Es ist aber zu beachten. dass bei jedem Diabetiker der Zuckergehalt im Blute grosse Schwankungen erleidet und besonders nach Zufuhr von Kohlehydraten sicher sich dem Werthe von 0,7 % mehr oder weniger nähern wird. Auf Grund eigener Erfahrungen erklärt Naunyn[2]), dass die Schwankungen der Glykosurie „nicht selten 100 %“ erreichen, ohne dass eine Ursache angegeben werden kann. Diesen Schwankungen werden sicher auch solche im Blute entsprechen.

Solche höheren Zuckergehalte haben aber theils augenblickliche

1) Naunyn, Nothnagel's Pathol. u. Therap. Bd. 7 S. 151.

2) Naunyn in Nothnagel's Pathol. u. Therap. Bd. 7 S. 144. 1898.

Folgen, theils langdauernde Nachwirkungen, wesshalb sie in Rechnung gezogen werden müssen.

Dass für einen Menschen von 60 kg die maximale Menge von 2280 g Glykogen zugleich mit der maximalen Menge von 420 g freiem Zucker im Körper vorkomme, ist nicht wahrscheinlich, aber nicht als unmöglich zu bezeichnen! also: 2900 g Glykogen + Zucker.

Es wird angemessen sein, jetzt einige durch Eiweissernährung bei Diabetikern erzeugte Steigerungen der Zuckerausscheidung zu betrachten, welche ganz besonders als Beweise für die Zuckerbildung aus Eiweiss in Anschlag gebracht worden sind.

Wir wollen hier zuerst die berühmten Versuche von E. Külz in Betracht ziehen.

Es handelt sich um einen 27jährigen Mann mit schwerem Diabetes. Külz[1]) stellte 2 Versuchsreihen an. In der ersten Versuchsreihe, welche 4 Tage dauerte, erhielt der Kranke täglich 200 bis 500 g Caseïn und schied im Ganzen 364,6 g Zucker aus. Da der Kranke nur am 4. Versuchstag, sonst nicht, überwacht wurde, hat der Versuch keinen Werth.

Die zweite Versuchsreihe und ihre Ergebnisse ersieht man aus folgender Tabelle.

Datum	24 stündige Urinmenge ccm	Menge des in 24 St. verabreichten Caseïns g	Zucker in %	Menge des ausgeschiedenen Zuckers
19. März	4100	200	1,48	66,0
20. „	6140	240	1,07	65,7
21. „	6620	300	1,46	96,7
22. „	7210	500	1,76	126,9
23. „	5250	240	1,65	86,6
				Summe 441,9

Bei dieser Versuchsreihe wurde der Kranke 5 Tage und 5 Nächte überwacht. Was er aber vor der Versuchsreihe gegessen hat, wo er nicht überwacht wurde, beruht nur auf dem guten Glauben von E. Külz, dass der Patient die vorschriftsmässige kohlehydratfreie Nahrung allein zu sich genommen habe. E. Külz beweist selbst durch die Ueberwachung der während der 5 Tage durchgeführten Caseïnfütterung, dass ohne Ueberwachung eine Sicherheit nicht vorhanden war. Es sind demnach dem Patienten vor der Caseïnperiode möglicher Weise grosse Mengen von Kohlehydraten zugeführt worden.

1) E. Külz, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 6 S. 140.

Wenn dann der Patient in 5 Tagen 441,9 g Zucker ausschied, so erklären sich diese leicht aus dem vorhandenen Bestand an Kohlehydraten, denn ein erwachsener Mensch von 50 Kilo kann 2000 g Glykogen und mehr enthalten. Dabei bleibt zu beachten, dass doch bis heute nicht ein einziger Versuch vorliegt, welcher uns einen Begriff gibt, wie hoch sich bei einem gut genährten Menschen der Gehalt an Glykogen wohl belaufen kann. Gerade so wie man bis jetzt bei dem Diabetes der Hunde ohne Bedenken schloss, dass der ausgeschiedene Zucker nicht durch den Glykogenvorrath des Körpers gedeckt sei, obwohl man die Grösse desselben gar nicht kannte, genau so verhält es sich bei dem Versuche von E. Külz.

Besonders auffallend ist, dass die Ausscheidung des Zuckers sehr deutlich mit der Menge des zugeführten Caseïns wächst, so dass der Glaube an eine directe Beziehung leicht entsteht.

Man kann sich vorstellen, dass der Diabetiker in diesem Falle, wenn er kein Caseïn erhält, aus einer unbekannten Quelle — nehmen wir an aus Glykogen — Zucker erzeugt und ihn oxydirt. Sobald Caseïn gereicht wird, vertritt dies durch seine Oxydation den Zucker, der gespart wird und desshalb in grösserer Menge zur Ausscheidung gelangt.

Die Ansicht, dass die gesteigerte Zuckerausscheidung in dem zugeführten Caseïn ihre Quelle findet, steht vorerst im Widerspruch mit einer bedeutungsvollen Thatsache, die Naunyn[1]) folgendermaassen beschreibt.

Sogar beim bösartigen Diabetes bewirkt nicht bloss die absolute Nahrungsentziehung, sondern auch die Ernährung mit Eiweiss und Fett, d. h. mit kohlehydratfreier Kost, in vielen Fällen ein Aufhören der Zuckerausscheidung im Laufe einiger Tage. Wenn dauernde Eiweisszufuhr bei Ausschluss der Kohlehydrate die Zuckerausscheidung beseitigt, so ist das doch ein Beweis, dass der ausgeschiedene Zucker nicht aus dem Eiweiss, sondern aus Kohlehydraten stammt. Von grosser Bedeutung erscheint hierbei, dass das Verschwinden der Glykosurie sich nicht schnell, sondern im Laufe von mehreren Tagen vollzieht.

Nicht in allen Fällen soll aber die Glykosurie ganz verschwinden, sie wird aber auch dann durch obige Anordnung der Diät, wie Naunyn[2]) bezeugt, stark herabgesetzt. Hier ist dann die Frage, ob unerlaubte Zufuhr von Kohlehydrat ohne Wissen des Arztes stattgefunden hat.

---

1) B. Naunyn, Diabetes S. 136 u. 394. 1900.

2) B. Naunyn in Nothnagel's Pathol. u. Therap. Bd. 7 S. 131.

„Brod ist das Labsal der Diabetiker“, sagt B. Naunyn[1]). Der unter „Clausur“ befindliche Kranke wird doch täglich vom Arzt und dem Wärterpersonal besucht, wo hinreichend Gelegenheit geboten ist, ihm einige Brödchen zuzustecken.

Nun wird allerdings von v. Mering[2]) angegeben, dass er bei einem Diabetischen, der 14 Tage reine Fleischkost innehielt, noch 59,8 g Zucker in der Ausscheidung gefunden habe. Kratschmer[3]) berichtet gar von 112 g Zucker, welche er am 17. Tage bei reiner Fleischkost beobachtete. Demgegenüber erklärt B. Naunyn[4]): „Ich „habe nach acht Tage hindurch innegehaltener streng kohlehydratfreier „Nahrung selbst in den schwersten Fällen und bei Steigerung der „gegebenen Fleischmengen bis auf 1500 g nie eine Ausscheidung von „über 100 g Zucker gesehen.“

Die Verdrängung der Glykosurie durch kohlehydratfreie Eiweissnahrung ist nicht wohl anders zu verstehen, als dass ein Vorrath an Kohlehydrat da ist, der durch die diabetische Zuckerausscheidung sich allmählich erschöpft, wenn er durch Zufuhr von neuem Kohlehydrat nicht ergänzt wird.

Hierher gehören noch die von Naunyn[5]) willkürlich erzeugten Diabetesperioden. Er hat an schweren Diabetikern Versuche mit Laevulose angestellt, die ja nach Külz vollständig assimiliert wird. Die Kranken vertragen, nachdem sie zuckerfrei durch geeignete Diät geworden sind, 100 g bis 150 g täglich ohne Zuckerausscheidung. Dagegen stellt sich fast immer Dextroseausscheidung bis zu 20 und mehr Gramm pro Tag ein, wenn die Kranken das links drehende Kohlehydrat 5 bis 6 Tage nehmen. Es zeigte sich, dass die Zuckerausscheidung von Tag zu Tag stärker wurde und die Einnahme der Kohlehydrate um viele Tage überdauerte. — Dasselbe gilt, wie Naunyn fortfährt, für den Milchzucker, „auch er wird gelegentlich „selbst von Schwerdiabetischen, sofern sie vorher zuckerfrei sind, in „Dosen bis zu 150 g vertragen, ohne dass sofort Glykosurie auftritt; „bei längerem Gebrauch aber bleibt sie nicht aus, und auch hier „pflegt sie dann allmählich zu wachsen und die Zuckereinnahme zu überdauern.“

Diese Thatsachen sprechen in hohem Grade dafür, dass die Zufuhr von Kohlehydrat eine Aufstapelung desselben im Organismus

1) B. Naunyn, Nothnagel's Pathol. u. Therap. Bd. 7 S. 367. 1900.

2) v. Mering, Deutsche Zeitschr. f. praktische Medizin S. 432. 1876.

3) Kratschmer, Sitzungsber. d. Wiener Akad. Bd. 66 3. Abtheilung S. 265. 1872.

4) B. Naunyn, Nothnagel's Pathol. u. Therap. Bd. 7 1 S. 131.

5) Naunyn, Der Diabetes a. a. O. S. 134.

bewirkt, um in der Zeit kohlehydratfreier Nahrung wieder im diabetischen Zucker abzufliessen, bis abermals die Glykosurie verschwunden ist.

Die Beobachtungen von Külz, v. Mering, Kratschmer und Naunyn erklären sich leicht, weil bei einem Gehalt von 2500 g Zucker (aus Glykogen) bei einem Menschen von 60 Kilo 3½ Woche täglich je 100 g Zucker ausgeschieden werden können.

So war der Stand der Wissenschaft bis vor wenigen Monaten. Mit anderen Worten, es waren keine Beweise vorhanden, dass aus Eiweiss Glykogen entsteht, oder dass der im Diabetes ausgeschiedene Zucker sich nicht aus den präformirten Kohlehydraten ableitet.

Da erschienen im Jahre 1904 einige Arbeiten von Hugo Lüthje, welche der ganzen Streitfrage eine neue entscheidende Wendung gaben. Er zeigte, dass die von pankreaslosen Hunden ausgeschiedenen Zuckermengen aus präexistirenden Kohlehydraten des Organismus nicht abgeleitet werden können. Bei Lüthje's Versuchen handelt es sich nicht um kleine Unterschiede, die womöglich in die Beobachtungsfehler fallen, wie das bisher immer der Fall war und als Stütze für zweifelhafte Folgerungen dienen mussten. Bei Lüthje's Versuch handelt es sich um grosse Werthe, deren Bedeutung keinem Zweifel unterliegen kann.

Die erste einschlägige Arbeit Lüthje's[1]) ist durch eine zweite[2]) vervollständigt, die alle der ersten anhängenden Mängel vermieden hat.

Die Arbeit Lüthje's bildet einen Markstein in der Entwicklung unserer Kenntniss. Ich gebe desshalb das Wesentliche mit den Worten des Autors wieder:

„Die hier mitzutheilenden experimentellen Untersuchungen am pankreaslosen Hund sind, wie ich glaube, so ausgeführt worden, wie es die Pflüger'sche Kritik verlangt. Der Harn wurde vor und nach der Vergährung polarisirt mit einem ausgezeichneten Halbschattenapparat, der sehr oft von mir auf seine Genauigkeit hin untersucht worden ist. Ausserdem wurden von jedem Harn Allihn'sche Bestimmungen gemacht (die analytischen Belege siehe im Anhang). Die verabreichte Nutrose wurde bei jeder neuen Portion mit Wasser ausgekocht und das Filtrat auf reducirende Substanzen geprüft. Die Probe fiel stets negativ aus. Weiter wurde eine Probe jeder einzelnen Portion mit HCl gekocht, das Filtrat alkalisch gemacht und ebenfalls auf reducirende Substanzen geprüft. Auch hier war das Resultat immer negativ. Zur Controlle wurde jedes Mal

1) H. Lüthje, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 79 S. 499. 1904.
2) H. Lüthje, Pflüger's Arch. Bd. 106 S. 160. 1904.

anderen Nutroseportionen desselben Präparates 1 % Mehl, Milchzucker resp. Rohrzucker zugesetzt, dann in der gleichen Concentration und ebenso lange, wie die ungemischten Nutroseportionen mit Salzsäure gekocht: Hier fiel die Reductionsprobe stets ganz deutlich positiv aus. Da der Hund zunächst die Nutrose nicht rein fressen wollte, wurde sie in der ersten Zeit in Rinderserum gemischt gegeben, später (siehe Tabelle) bekam der Hund sie nur mit Wasser vermischt unter Zusatz von 20 ccm Fleischextract pro die. Dieser Fleischextract reducirte nicht; der Trockenrückstand von 20 g betrug 2 g. Der Trockenrückstand mit HCl gekocht gibt Trommer'sche Probe und Tollens'sche Pentosenreaction. Die mit diesen 2 g Trockenrückstand eingeführte minimale Kohlehydratmenge spielt ebenso wie die in dem Rinderserum der ersten Tage enthaltene kaum eine Rolle angesichts der Gesammtzuckerausscheidung des Hundes.

Vom 19. November ab bekam der Hund statt der Nutrose reines Caseïn, das in der Merck'schen Fabrik nach Hammarsten's Methode dargestellt war. Meine Absicht, das Caseïn in Mengen zu geben, die den verabreichten Nutrosemengen äquivalent waren, scheiterte an dem Hunde, der nicht mehr davon fressen wollte, als in der Tabelle verzeichnet steht. Auch frass er das reine Caseïn (wohl wegen des säuerlichen Geruches) nur dann, wenn etwas zerlassene Butter hinzugesetzt wurde (die Mengen siehe Tabelle S. 306 bis 308).

Am 23. November wurde der Eiweissfütterungsversuch abgebrochen, weil ich noch eine Reihe von Glycerintagen anschliessen wollte. Der Hund war in ausgezeichnetem Zustande und hatte nicht sehr wesentlich an Gewicht abgenommen. Leider war ich zu unvorsichtig, indem ich dem kleinen Hunde auf ein Mal 100 g Glycerin in Serum gemischt gab. Schon nach einer Viertelstunde traten heftigste allgemeine Krämpfe auf, denen der Hund trotz Magenausspülungen, Kochsalzinfusionen u. s. w. alsbald erlag.

Bezüglich des Hundes selbst füge ich noch Folgendes bei: Der männliche Hund hungert seit dem 22. Oktober. Am 24. Oktober wurde er Nachmittags 5^h von mir selbst operirt. Das Gewicht unmittelbar vor der Operation betrug 5800 g. Die Zubereitung des Futters und die Fütterung selbst geschahen stets durch mich.

Auf S. 306–308 befindet sich die Tabelle, aus der alles Nähere hervorgeht.

Zu Spalte 3 ist noch zu bemerken, dass die unter dem Striche stehende Zahl die Menge bedeutet, auf die der Urin verdünnt wurde. Der Hund wurde fast durchweg katheterisirt, liess

aber einen Theil des Urins schon im Laufe des Tages in den Stoffwechselkäfig.

Den folgenden Berechnungen lege ich die Polarisationswerthe zu Grunde, da sie die geringere Grösse darstellen.

Der Hund hat demnach während der ganzen Versuchszeit vom 29. Oktober bis zum 23. November an Zucker ausgeschieden rund

1176 g.

Das Gewicht des Hundes betrug unmittelbar vor der Operation 5800 g. Daraus würde sich unter Zugrundelegung der Pflüger-schen Maximalzahl ein Gesammtglykogengehalt von

$$5{,}8 \times 40 = 232 \text{ g}$$

berechnen.

Diesen 232 g Glykogen entsprechen etwa 257 g Zucker.

Demnach müssen aus anderem Material als aus präexistirendem Glykogen 1176 — 257 = 919 g Zucker gebildet sein.

Der Schluss, den ich aus diesem Versuche zu ziehen geneigt bin, ist folgender: Der Ueberschuss an Zucker ist bei diesem Hunde aus Eiweiss entstanden. Diese Annahme scheint mir bekräftigt zu werden einmal durch die absolute Grösse der Zuckerausscheidung; wenn auch eine Zuckerbildung aus Glycerin meines Erachtens als bewiesen angesehen werden darf, so wäre doch der Nachweis einer Zuckerbildung aus Fettsäuren noch erst zu erbringen. Und nur unter der Voraussetzung, dass auch die Fettsäuren an der Zuckerbildung betheiligt sind, könnte man daran denken, den Zucker bei meinem Hund als aus Fett gebildet zu betrachten. Uebrigens will ich noch bemerken, dass das Fettpolster bei der Section des Hundes noch recht erheblich war.

Weiter scheint wir der Parallelismus zwischen der Grösse der Zuckerausscheidung und der Grösse des N-Umsatzes in dem Sinne zu sprechen, dass zwischen beiden genetische Beziehungen vorhanden sind. Wir sehen mit der Grösse des Eiweissumsatzes stets auch die Grösse der Zuckerausscheidung steigen."

Wie wohl ich von der Richtigkeit der von Lüthje gemeldeten Thatsachen überzeugt war, erschien es doch nothwendig, den hochwichtigen Versuch zu wiederholen. Ich beschloss, mit Hunden zu experimentiren, denen nicht das ganze Pankreas, sondern nur ein Theil exstirpirt worden war. Wie Sandmeyer entdeckt hat, bleiben die Hunde dann nach der Operation für längere Zeit zuckerfrei, so dass alle Wunden heilen und die durch eiterige Abscesse bedingten Complicationen als ausgeschlossen gelten dürfen. Der Pankreasrest degenerirt allmählich; es beginnt dann ein Diabetes reinster Art, der sehr lange Zeit anhält. Ich will eine hier in

Datum	Nahrungsaufnahme	Urinmenge / Verdünnung	N-Ausscheidung	Rechtsdrehung %	Linksdrehung n. Verg.	Gesammt-Zucker nach Polarisation	Reduction %	Gesammt-Zucker nach Reduction	N : D	Körpergewicht g
29./31. Okt.	ca. 150 g Nutrose + 1000 ccm Serum	900 / 1500	15,7	0,90	0	13,5	1,07	16,1	1,0	5800
31./1. Nov.	ca. 70 g Nutrose + 500 ccm Serum	690 / 1000	10,1	0,85	0	8,5	0,93	9,3	0,9	—
1./2. "	100 g Nutrose + 500 ccm Serum	800 / 1000	12,3	1,45	0	14,5	1,45	14,5	1,2	5400
2./3. "	125 g Nutrose + 600 ccm Serum	950 / 1000	15,2	3,20	0	32,0	3,06	30,6	2,0	—
3./4. "	125 g Nutrose + 600 ccm Serum	1100 / 1500	16,4	2,24	0	33,6	2,35	35,3	2,2	—
4./5. "	140 g Nutrose + 500 ccm Serum	1000 / 1500	17,2	2,70	0	40,5	2,94	44,1	2,6	—
5./6. "	150 g Nutrose + 400 ccm Serum	1190 / 1500	18,5	2,40	0	36,0	2,56	38,4	2,0	—
6./7. "	200 g Nutrose	1200 / 1500	22,8	3,35	0	50,3	3,46	51,9	2,3	—
7./8. "	150 g Nutrose	1490 / 2000	20,6	1,60	0	32,0	1,66	33,2	1,6	—

8./9. „	150 g Nutrose	1000/1600	21,2	2,35	0	37,6	2,30	36,8	1,7	—
9./10. „	150 g Nutrose	1120/1600	17,9	2,40	0	38,4	2,37	37,9	2,1	—
10./11. „	150 g Nutrose	1200/1700	19,0	2,40	0	40,8	2,50	42,5	2,2	—
11./12. „	200 g Nutrose	1290/2000	21,8	2,90	0	58,0	3,02	60,4	2,8	5200
12./13. „	200 g Nutrose	1460/2000	25,5	3,00	0	60,0	3,01	60,2	2,4	—
13./14. „	200 g Nutrose	1480/2000	25,9	3,10	0	62,0	3,25	65,0	2,5	—
14./15. „	200 g Nutrose	2020/2300	27,6	3,25	0,25	80,5	3,72	85,6	3,1	—
15./16. „	200 g Nutrose	1700/2000	24,3	3,00	0,35	67,0	3,58	71,6	3,0	5000
16./17. „	200 g Nutrose	1680/2000	25,8	2,95	0,30	65,0	3,45	69,0	2,7	—
17./18. „	200 g Nutrose	1940/2200	25,5	2,75	0,20	64,9	3,00	66,0	2,6	—
Uebertrag:	—	—	—	—	—	835,1	—	868,4	—	—

Datum	Nahrungsaufnahme	Urinmenge / Verdünnung	N-Ausscheidung	Rechtsdrehung %	Linksdrehung n. Verg.	Gesammt-Zucker nach Polarisation	Reduction %	Gesammt-Zucker nach Reduction	N : D	Körpergewicht g
Uebertrag:	—	—	—	—	—	835,1	—	868,4	—	—
18./19. Nov.	200 g Nutrose	1980 / 2200	27,1	3,00	0,30	72,6	3,60	79,2	2,9	5000
19./20. "	175 g Caseïn H + 15 g Butter	1700 / 2000	26,3	2,55	0,55	62,0	3,53	70,6	2.7	—
20./21. "	175 g Caseïn H + 10 g Butter	1300 / 2000	24,2	3,00	0,35	67,0	3,38	67,6	2.8	—
21./22. "	240 g Caseïn H[1]) + 68 g Butter[2]) (21./22.–22./23.)	900 / 1500	18,2	3,00	0,40	51,0	3,37	50,6	2.8	5000
22./23. "		600 / 1000	12,4	4,45	0,25	47,0	4,56	45,6	3,7	—
23./24. "	90 g Caseïn H + 10 g Butter	1120 / 2000	16,0	2,10	0	42,0	2.47	49,4	3.1	—
—	—	—	—	—	—	1176,7	—	1231,4	—	—

1) Gesammter Trockenkoth vom 1.—22. November = 205 g. Darin nach zwei Analysen 9,73 % und 9,81 % Stickstoff.

2) Am 21./22. November das abgewogene Quantum nur theilweise gefressen, am 22./23. November das neuabgewogene Quantum zu dem Rest hinzugefügt. Der Hund frass aber wiederum nur einen Theil. Desshalb wurde der ganze Rest zurückgenommen, getrocknet und mit Aether extrahirt. So konnte festgestellt werden, wie viel an beiden Tagen zusammen genossen war.

Betracht kommende Versuchsreihe mittheilen — mit Beiseitelassung aller Einzelheiten, die ich[1]) bereits anderwärts ausführlich veröffentlicht habe.

Die erste grosse Schwierigkeit bestand in der Ermittlung einer Eiweissnahrung, welche nicht bloss frei von Fett und Kohlehydraten ist, sondern auch dem Hunde in grössten Mengen zugeführt werden kann, weil er sie gern frisst und weil sie die Verdauung nicht stört.

Das sich hier zuerst aufdrängende Präparat ist die Nutrose, welche in grossen Mengen leicht assimilirbar ist. Sie wird aber wegen ihres widerwärtigen Seifengeruches von den meisten Hunden verschmäht und nur aufgenommen, wenn grosser Hunger vorhanden ist oder ein den Geschmack verbesserndes Gewürz hinzugefügt wird. Ich habe alles Mögliche probirt und gefunden, dass die Hunde, wenn sie auch eine Zeit lang die gewürzte Nutrose gefressen hatten, die fernere Aufnahme verweigerten. Da machte ich dann die Entdeckung, dass es eine Fleischart gibt, welche die Hunde sehr gern fressen und welche frei von Glykogen und fast frei von Fett ist. Ich habe die merkwürdige Thatsache gefunden, dass während des ganzen Winters und auch noch in diesem Frühjahr das gekochte Fleisch des Kabliau frei von Glykogen ist. Ich habe alles Kabliaufleisch, welches verfüttert wurde, selbst regelrecht untersucht und regelmässig nicht einmal eine Spur von Jodreaction oder eine Trübung mit Alkohol in dem Filtrat erhalten, welches das Glykogen enthalten musste. Nur ein paar Mal gelang die Jodreaction, und die Fällung mit Alkohol bezeugte, dass es sich nur um etwa 0,01 % Glykogen handeln konnte. Nun wäre es ja natürlich möglich, dass das Kabliaufleisch im Sommer und Herbst wegen reichlicher Nahrung glykogenhaltig wird. Nöthig zu bemerken ist, dass grössere mit dem Messer hergestellte Stücke des rohen Kabliau in siedendem Wasser gar gesotten wurden, so dass sich das Fleisch dann leicht von den Knochen löst und eine Entfernung **aller** Gräten möglich wird. Diese sehr mühsame Arbeit ist nöthig, führt aber zum Ziele, was beim Schellfischfleisch viel schwerer oder gar nicht zu erreichen ist. — Nicht dieses ausgekochte Fleisch, wohl aber der wässerige Auszug des frischen Kabliaufleisches gibt Zuckerreaction. —

Das nach F. W. Pavy auf Gehalt an Glykosid untersuchte gekochte Kabliaufleisch ergab nur ein negatives Ergebniss. — Auch mein jetziger physiologischer Assistent Herr Dr. Grube, der unter Pavy arbeitend, Gelegenheit gehabt hat, dessen Methoden genau kennen zu lernen, konnte kein Glykosid nachweisen. Auch meinem

1) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 108 S. 115. 1905.

chemischen Assistenten Herrn Dr. K. Moeckel gelang der Nachweis eines Glykoproteïdes nicht.

Was den Fettgehalt des gefütterten Kabliaufleisches betrifft, so ergab sich als Maximalwerth 0,55 %, während König[1]) für gekochtes oder gedünstetes Kabliaufleisch 0,5 % als Mittel angibt. Wir haben die an verschiedenen Stellen unter der Haut dem Fleische aufgelagerten Schichten des Fettgewebes sorgfältigst stets abgetragen. Dasselbe bildet eine auf dem weifsen Fleisch liegende braune, weiche, breiige, gut erkennbare Masse. Vom 18. Januar bis 25. Februar entleerte der Hund in Versuchsreihe I 1628 g Trockenkoth mit 123,39 g Rohfett, also pro die 3,2 g Rohfett. — Die in derselben Zeit zugeführte Nahrung des Kabliau + Nutrose enthielt 85,3 g Rohfett, so dass pro die 2,2 g in der Einnahme und 3,2 g in der Ausgabe zu rechnen waren. Das sind Werthe, die bei diesen Untersuchungen nicht mehr in Betracht kommen.

Die Trockensubstanz unseres gekochten Kabliaufleisches betrug im Mittel 25,5 %, stimmt also sehr nahe mit König's Angabe überein. Es kamen aber mehrmals Abweichungen von mehr als 1 % vor, die bei der Rechnung berücksichtigt wurden.

Die Trockensubstanz des gekochten Kabliaufleisches enthielt 15,2 bis 15,4 % Stickstoff und 4,24 % Asche. Das Fleisch hielt sich im Eisschrank ausgezeichnet 3—4 Tage und wurde vor dem Verfüttern nochmals in einer sehr fein schneidenden Maschine zerkleinert.

Die Nutrose wird vortheilhaft mit Kabliau gemischt, weil auf diese Art ein möglichst grosses Quantum von Eiweiss zugeführt werden kann. Wenn man Nutrose mit Kabliau im Verhältniss mischt, so dass beide Eiweisspräparate ungefähr je gleichen Stickstoffgehalt besitzen, fressen die Hunde noch diese Nahrung ziemlich gern, besonders wenn die Nutrose nicht zu viel Seife enthält, was manchmal der Fall ist. Im Laufe des Versuches pflegen aber die Hunde nach kürzerer oder längerer Zeit das Futter fast immer zu verschmähen. Ich war dann gezwungen, mit reinem Kabliaufleisch zu füttern.

Die Bereitung der Nahrungsmischung geschieht nun für den an Pankreas-Diabetes leidenden Hund von etwa 8000 g Körpergewicht so, dass 500 ccm kaltes Wasser in eine Schaale gegossen und gerührt werden, während allmählich 100 g Nutrose in dünnem Strahle einfliessen, so aber, dass keine Klumpen entstehen, sondern eine mässig dünne Suppe.

Dieses Verfahren der Bereitung einer kalten Nutrosensuppe ist

---

1) J. König, Nahrungs- und Genussmittel Bd. 2 S. 1447, 4. Aufl., 1904.

mir von Herrn Professor Lüthje angerathen worden, und ich habe nach vielen anderen vergeblichen Versuchen gefunden, dass die Hunde auf diese Art noch am leichtesten zum Genusse der Nutrose gebracht werden können. Ich bin Herrn Professor Lüthje desshalb für diesen Rath zu grossem Danke verpflichtet. Allerdings bringt das Verfahren den unvermeidlichen Uebelstand mit sich, dass die Hunde ganz ungeheure Wassermengen aufnehmen und sonderbarer Weise dann auch noch zuweilen viel Wasser ausserdem saufen, so dass die Nieren die grossen Flüssigkeitsmengen nicht vollständig abzusondern vermögen. Dieses mag zum Theil die Ursache sein, dass der procentige Wassergehalt der Gewebe sehr zunimmt. Das ist keine Theorie. Denn ich werde die Analysen für die ganz erstaunliche Zunahme des Wassergehaltes der Muskeln und der Leber vorlegen. Ich habe Wassergehalte der frischen Muskeln bis zu 83 % beobachtet. Dieser Umstand erschwert sehr die Verwerthung der Gewichtsänderungen der Thiere.

In die Nutrosesuppe wird nun sehr fein gemahlenes Kabliaufleisch eingetragen und Alles zu einem gleichmässigen Brei zerrieben.

Das Alles genügt aber nicht, um den Hund länger bei guten Kräften zu erhalten. Denn wenn man den schwach gelblich gefärbten Koth betrachtet, der in allzu reichlicher Menge meist mehrmals im Tage entleert wird, so fällt mit blossem Auge schon auf, dass er wesentlich aus unverdautem Fleische besteht, das gewöhnlich eine wohlgeformte Wurst bildet. Die mikroskopische Untersuchung zeigt viele quergestreifte Muskelfasern, und der zur Entfernung von Galle, Fett u. s. w. mit Alkohol ausgekochte, getrocknete Koth hatte einen Stickstoffgehalt von 14,7 %. Einmal erhielt mein chemischer Assistent Herr Dr. K. Moeckel in einem ohne Zusatz von Schwefelsäure getrockneten, dann mit siedendem Alkohol und Wasser ausgekochten Koth sogar 15,263 % Stickstoff. Wir haben fast immer den Koth nur nach Zusatz von ein wenig Schwefelsäure getrocknet und nach Auskochung mit Alkohol über 14 % liegende Stickstoffwerthe erhalten. Es ist also gewiss, dass der Koth sehr grosse Mengen unverdauten Fleisches enthält, und dass eine durch Ammoniakabspaltung bedingte Denaturirung des Eiweisses höchstens in sehr geringem Maasse angenommen werden kann.

Dies alles beweist, worauf meines Wissens bis jetzt Niemand aufmerksam gemacht hat, dass nach Exstirpation des Pankreas auch die Function des Magens eine grosse Störung erfahren hat. Ich[1]) habe schon vor längerer Zeit bewiesen, indem ich Katzen

1) E. Pflüger, Pflüger's Arch. Bd. 77 S. 438. 1899.

verschieden lange Zeit nach Fütterung mit Fleischbrei tödtete, dass der Brei so lange (bis 24 Stunden und länger) im Magen bleibt, bis er aufgelöst ist, während man im Dünndarm fast Nichts von geformten Theilen findet. Aber auch hier überzieht eine sehr dünne Schmiere die Oberfläche der Schleimhaut. In neuester Zeit habe ich die Verhältnisse mit Dr. K. Grube nochmals bei Hunden untersucht, die ausschliesslich mit Fleischbrei gefüttert und eine Reihe von Stunden nachher geschlachtet wurden. Auch hier ergibt sich im Wesentlichen dasselbe wie bei der Katze. Ein Unterschied macht sich aber doch geltend. Die innere Oberfläche des ganzen Dünndarms ist mit einem durch Galle etwas gebräunten, halb durchsichtigen feinen Brei reichlich so überzogen, als ob er von der Schleimhaut angesogen würde, so dass er ihr anklebt. In diesem feinen Brei liegen halbdurchsichtige helle Flöckchen, die sich bei mikroskopischer Untersuchung als verschieden grosse Bruchstücke quergestreifter Muskeln erweisen. Die geformten Flöckchen werden um so spärlicher, je mehr man sich dem Ende des Dünndarms nähert, der dann eine schwarzbraune feine Schmiere als Anfang der Kothbildung aufweist. Beim diabetischen Hund entleert also der Magen den Fleischbrei massenhaft, noch ehe er eine irgend erhebliche Verarbeitung erfahren hat, und im Darme wandert derselbe bis zum Rectum, ohne dass eine Verdauung von irgend in Betracht kommendem Umfange sich geltend macht. Nun hat W. Sandmeyer bewiesen, dass die Fütterung von rohem Pankreas die Verwerthung des Fleisches sehr bedeutend verbessert. Weil nun das Pankreas gewöhnlich zwar frei von Glykogen, aber sehr reich an Fett ist, musste ich auf einen Ausweg bedacht sein.

Frisches zerkleinertes Pankreas vom Ochsen wurde mit physiologischer Kochsalzlösung vier bis sechs Stunden im Brüteapparat ausgezogen, durch Glaswolle gegossen und nach Abkühlung im Eisschrank durch wohldurchnässtes, gehärtetes Papier bei niederer Temperatur mehrmals filtrirt, wodurch alles Fett entfernt wird, so dass man eine klare, fast fettfreie Lösung erhält, die immer im Eisschrank aufbewahrt wird. Ich habe die Trockensubstanz, den Aetherextract und den Stickstoffgehalt dieses Auszuges bestimmt und, wo es nöthig war, die Werthe in die Rechnung eingestellt. Dieser Pankreasauszug wurde stets dem Futter beigemischt und beförderte die Verwerthung des Fleisches erheblich. Sonderbar war nur, dass kürzere Zeit nach der Operation die reichlichen, unverdauten Fleischmassen trotz des Pankreassaftes als Koth entleert wurden und zwar auch dann noch, als alle Wunden schon vollkommen geheilt waren. Allmählich aber minderte sich die Reichlich-

keit der Kothbildung. Er wurde stärker braun gefärbt und zeigte eine bessere Verarbeitung des Fleisches.

Was mir nun besonders auffiel, war, dass die Thiere sich mehrere Monate leidlich gut bei dieser Ernährungsart hielten, ja sehr an Gewicht zunahmen bis zum Beginn des kräftiger einsetzenden Diabetes. Trotz aller Sorgfalt und auf möglichst reichliche Ernährung verwandten Mühe vollzieht sich jetzt ein schnell vorschreitender allgemeiner Verfall, der sich schon äusserlich durch Schwund des Fett- und Muskelgewebes kenntlich macht. Ich habe daran gedacht, ob nicht zu der Zeit, wo der im Abdomen verbliebene, noch nicht degenerirte Pankreasrest, welcher sein Secret in die Bauchhöhle ergiesst oder in die Blutgefässe filtrirt, noch sehr wesentlich bei der Darmverdauung betheiligt ist, indem das Blut die Pankreasenzyme nach der Leber trägt, welche sie mit der Galle in das Duodenum befördert. Da die Leber ja besonders geneigt ist, körperfremde Stoffe anzuziehen und mit der Galle auszuscheiden, und da ja gerade die neueste Zeit die wunderbarsten Beispiele von Accommodation des Organismus an die ungewöhnlichsten Bedingungen kennen gelehrt hat, so dürfte meine Vermuthung wohl einer Berücksichtigung werth sein. Jene wunderbaren Accommodationen sind nur verständlich auf Grund einer nicht nothwendig mit Bewusstsein verknüpften Mechanik, welche gleich der Psyche nicht so reagirt, wie es der augenblickliche Reiz zu verlangen scheint, sondern wie zahllose frühere Einwirkungen es vorschreiben. Eine Stütze erhält meine Vermuthung durch die von Gürber und Hallauer[1]) festgestellte Thatsache, dass in das Blut gespritztes Caseïn durch die Galle in den Darm ergossen wird.

Ich bemerke, dass die Hunde nicht katheterisirt worden sind, weil die Versuche sich über viele Monate erstrecken und jede dabei erzeugte Verletzung des stark diabetischen Organismus geradezu das Leben gefährdet. Weil die Hunde öfter die Blase nicht vollständig entleeren, schwanken die täglichen Zucker- und Stickstoffausscheidungen mehr oder weniger. Da ich nun aus der Haupttabelle eine andere auf Mittelwerthen mehrerer Tage gestützte, abgekürzte Tabelle ableite, erwächst kein Fehler für die Schlussfolgerungen. Die quantitative Zuckeranalyse geschah vor und nach Gährung mit einem Landolt'schen Halbschattenapparat, der ein dreifaches Gesichtsfeld besass.

Oefter wurden Controllanalysen mit Fehling'scher Lösung nach Soxhlet's Vorschrift ausgeführt. Es ist mir nie etwas Anderes

1) Gürber und Hallauer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 45 S. 372. 1904.

begegnet, als dass die Titration einen höheren Werth als die Polarisation gab, so dass das Vorkommen von Glykogen wohl als ausgeschlossen betrachtet werden kann. Die Dauer der Gährung war 2 × 24 Stunden. — Wenn Eiweiss im Harne enthalten war, wurde dasselbe vorher durch Kochen bei Zusatz einer Spur von Essigsäure entfernt. — Der Hund in der Versuchsreihe I enthielt stets bis zum Tode kleine Mengen Eiweiss; die Hunde der Reihen II und III blieben immer frei von Eiweiss. — Als der Diabetes stärker auftrat, war die Eisenchloridreaction stets positiv und der Harn immer sauer. Der Koth wurde stets nach Zusatz einer kleinen Menge verdünnter Schwefelsäure getrocknet und der Stickstoff in Koth und Harn nach Kjeldahl bestimmt. —

Versuchsreihe.

Am 14. September 1904 wurde bei einem männlichen sehr gut genährten und fetten Hunde von 12 kg Gewicht, der seit 36 Stunden nüchtern war, auf meinen Wunsch von meinem Collegen Herrn Prof. Oscar Witzel das Pankreas partiell exstirpirt. Die Operation wurde in Morphium-Aether-Narkose genau so wie bisher die Total-Exstirpation ausgeführt, und zwar mit absoluter Entfernung der Pars gastro-splenica, sowie des Caput mit Einschluss jedes Läppchens, welches dem Duodenum anlag, bis zur Stelle, wo der grosse Ductus Wirsungianus einmündet. Dieser wurde mehrmals unterbunden und durchschnitten. Der aboral vom Ductus links vom Duodenum verlaufende Theil des Pankreas wurde in der Abdominalhöhle gelassen.

In den ersten Tagen nach der Operation öfters Erbrechen, aber zuckerfreier Harn. Erst am dritten Tage nach der Operation frass der Hund 100 g gemahlenes Ochsenfleisch, ebenso am 19. September; am 20. September nahm er 200 g und ebenso am 21. September 200 g Fleisch mit 50 g Traubenzucker, ohne dass der Harn in Folge dessen Zuckerreaction gab.

24. September: 300 g Fleisch + 100 g Dextrose. Harn enthält noch am selben Tag 0,65 % Dextrose. Am 25. September nur noch 0,07 %, und am 26. September trotz Aufnahme von 300 g Fleisch + 50 g Stärke ist der Zucker verschwunden.

27. September: 500 g Fleisch + 50 g Zucker, keine Glykosurie. Der Hund wird nun mit Fleisch und rohem Pankreas gefüttert, zeigt geringe Fresslust, bleibt zuckerfrei, nimmt an Gewicht ab, so dass er am 6. October 9,6 kg wiegt.

5. October nach Einnahme von 450 g Fleisch + Pankreas + 500 g Milch Glykosurie von 0,18 %. Bei Zufuhr von Fleisch, Pankreas und Milch sind kleine Zuckermengen jetzt constant im

Harn, aber der Hund nimmt sehr an Gewicht zu, so dass er am 19. October 11,3 kg wiegt, am 30. October 11,5, am 7. November 12, am 14. November 12,2 kg, am 21. November 12,6 kg. Also länger als zwei Monate nach Partialexstirpation wiegt der Hund mehr als vor der Operation.

Hat am 27. November trotz reiner Fleischnahrung keinen Zucker im Harn.

Vom 27. November bis 23. December ist die Glykosurie nur dann vorhanden, wenn Fleisch in grosser Menge gefüttert wird.

Vom 2. December ab wächst der Diabetes, so dass der Versuch am 24. December begonnen werden kann bei einem Gewicht des Hundes von 10,3 kg.

Bei meinem Versuche hat der Hund vom 24. December 1904 bis 26. Februar 1905 3097,1 g Traubenzucker ausgeschieden. Bei Beginn des Versuches konnte der Hund von 10,3 kg in maximo aus Restglykogen 422,3 g Zucker liefern. Es ist in der Nahrung ihm in dieser Zeit zugeführt worden 91,5 g Fett, welches in maximo liefern könnte 175,75 g Zucker. Denn

2 Mol. Stearin + 49 Mol. Sauerstoff + 4 Mol. Wasser = 19 Mol. Zucker oder 2 $[C_{57}H_{110}O_6]$ + 49 (O_2) + 4 (OH_2) = 19 $[C_6H_{12}O_6]$.

Also 100 g Fett = 192 g Zucker. Da ich aber zeigte, dass der Hund durch den Koth ein wenig mehr Fett verlor, als in der Nahrung enthalten war, ist eine Correctur wegen des Futterfettes nicht nöthig.

Die Bilanz des Versuches wäre:

Erzeugt im Ganzen	+ 3097,1 g
Erklärbar aus Restglykogen	— 422,3 „
	2674,8 g

Weil das Restglykogen fast sicher viel zu gross angenommen ist, ist die Zahl 2674 g zu klein und dürfte in Wahrheit ungefähr 3000 g entsprechen.

Da nach Bidder und Schmidt ein Thier auf 1 kg 35 g N enthält, so kam auf das Anfangsgewicht des Hundes 360,5 g N = 2253 g Eiweiss. Also das ganze Gewicht des Eiweisses incl. Stickstoff ist kleiner als die producirte Menge des Zuckers. Hiermit ist sicher bewiesen, dass der ausgeschiedene Zucker weder aus präformirtem Glykogen, noch aus im Organismus aufgespeicherten Glykosiden abgeleitet werden kann.

Entweder ist der ausgeschiedene Zucker also aus dem gefütterten Eiweiss oder aus dem im Hundekörper aufgestapelten Fett ent-

standen. Hier beim Pankreasdiabetes tritt nun eine Erscheinung zu Tage, die bisher noch niemals beobachtet worden ist. Wir sahen bei Durchmusterung aller bisher angestellten Versuche, dass es nicht gelungen ist, durch Zufuhr von Eiweissnahrung Glykogen zu erzeugen, beziehungsweise den Bestand des Körpers an Kohlehydrat zu steigern. Es ist abermals das Verdienst von H. Lüthje, bewiesen zu haben, dass beim Pankreasdiabetes die Zufuhr von Eiweiss unzweifelhaft die Ausscheidung des Zuckers auch dann steigert, wenn keine Kohlehydrate neben dem Eiweisse gereicht wurden oder als Reservestoffe in Betracht gezogen werden können. In viel ausgedehnterem Maasse als H. Lüthje habe ich diese Entdeckung bestätigen können, indem ich mehrere Monate bei kohlehydratfreier Eiweissnahrung eine ganz ungeheuer starke Zuckerausscheidung feststellte. Als nach der Partialexstirpation und Ablauf des zuckerfreien Zeitraumes der Sandmeyer'sche Diabetes allmählich wuchs, habe ich oft gesehen, dass der bei Nahrungsentziehung ganz zuckerfreie Hund bei Zufuhr von Eiweiss sofort grosse Mengen von Zucker ausschied, die in ein paar Tagen wieder vollkommen verschwanden, wenn dem Thiere keine Nahrung gereicht wurde.

Jetzt versteht man die bisher räthselhafte Beobachtung der Kliniker. Bei vielen Diabetikern verschwindet die Glykosurie, wenn sie mit kohlehydratfreier Eiweissnahrung gefüttert werden, bei anderen wird sie sogar gesteigert. Es gibt eben zwei verschiedene Zuckerquellen für die Glykosurie: die Kohlehydrate einerseits und Fett oder Eiweiss andererseits.

Lüthje leitet nun den im Pankreas-Diabetes bei Eiweissnahrung erzeugten Zucker aus dem Eiweiss ab und nicht aus dem Fett.

Ich kann diese Auffassung nicht für falsch erklären, sie ist noch nicht bewiesen. Nach dem augenblicklichen Stande unserer Kenntnisse ist es aber am wahrscheinlichsten, dass das Fett die Zuckerquelle ist. Lüthje betont als Grund, dass nicht das Fett, sondern die Eiweissnahrung die starke Steigerung der diabetischen Zuckerausscheidung veranlasst. Diese Wirkung ist Thatsache, wie ich zugebe. Erzeugt denn aber die Einnahme von Phloridzin nicht auch sehr starke Glykosurie, obwohl Niemand aus dem Phloridzin den ausgeschiedenen Zucker ableitet? Wie Richardson[1]) entdeckte, Claude Bernard, Hesse, Friedberg u. A. bestätigten, erzeugt Einathmung von Kohlenoxydgas einen entschiedenen Diabetes, der mehrere Tage anhalten und bei dem der Zuckergehalt des Harns bis 4 % steigen kann, und doch kann Kohlenoxyd nicht die Mutter-

1) Richardson, Med. Times and Gazette vol. 1 p. 234. 1862.

substanz des Zuckers sein. Sogar anorganische Gifte erzeugen Glykosurie, wie z. B. Quecksilberchlorid [1]) oder Uransalze [2]).

Noch mehr Beispiele lassen sich beibringen zum Beweise, dass viele Stoffe der verschiedensten chemischen Constitution Glykosurie erzeugen, ohne dass sie einen stofflichen Beitrag zu dem Zucker liefern. Es ist also ohne Weiteres klar, dass die Eiweissnahrung nicht desshalb als Muttersubstanz des Zuckers angesehen werden darf, weil sie beim diabetischen Hunde Glykosurie erzeugt oder sie steigert.

Welches ist nun der eigentliche Grund, der Lüthje bestimmt, aus diesen seinen Versuchen zu schliessen, dass Eiweiss die Muttersubstanz des diabetischen Zuckers sei: „Weiter erscheint nun der „Parallelismus zwischen der Grösse der Zuckerausscheidung und „der Grösse des N.-Umsatzes in dem Sinne zu sprechen, dass „zwischen beiden genetische Beziehungen vorhanden sind. Wir sehen „mit der Grösse des Eiweissumsatzes stets auch die Grösse der „Zuckerausscheidung steigen." Diese Schlussfolgerungen werden durch die Erwägung widerlegt, dass Gifte eine um so stärkere Wirkung entfalten, in je grösserer Menge sie zugeführt werden. Hat das gefütterte Eiweiss oder dessen im Stoffwechsel erzeugten Spaltungsproducte einen specifischen Einfluss auf den Zuckerhaushalt, so ist es nicht auffallend, dass auch hier die Wirkung mit der wirkenden Substanz zunimmt. Nur dann, wenn eine genaue Proportionalität zwischen Zuckererzeugung und Eiweissstoffwechsel vorhanden wäre, müsste dem grösseres, wenn auch nicht entscheidendes Gewicht beigelegt werden. Eine solche Proportionalität ist aber nicht allgemein, nur in einem bestimmten Stadium des Pankreas-Diabetes vorhanden. Diese Proportionalität hat in der ganzen Frage eine wichtige Rolle gespielt, und wir müssen sie genau prüfen.

O. Minkowski hat ja geglaubt, dass sein Quotient $\frac{D}{N}$, d. h. das Verhältniss der Zuckermenge zu dem gleichzeitig erzeugten Harnstickstoff, eine constante Zahl sei und 2,8 entspreche. „Es „zeigt sich," sagt O. Minkowski [3]), „dass bei Ausschluss von „Kohlehydraten aus der Nahrung die im Harn enthaltene „Zuckermenge fortdauernd in einem ganz bestimmten Ver„hältnisse zu der ausgeschiedenen Stickstoffmenge stand, d. h. „also von der Menge der im Organismus zersetzten Eiweisssubstanzen

1) Schröder, Inaug.-Diss. Würzburg 1895. — Graf, Diss. Würzburg 1895.
2) Cartier, Glycosurie toxique. Paris 1891.
3) O. Minkowski, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 31 S. 97. 1892.

„abhängig war.“ Nach O. Minkowski schwankt das Verhältniss von 2,62 bis 3,05. O. Minkowski[1]) berichtet nun selbst, dass doch auch grössere Abweichungen vorkommen, von 0,41 bis 7,71, und das ist ein bischen viel für einen Werth, der für eine Constante erklärt wird. Er leitet die Schwankung des Werthes von dem Ernährungszustande der Thiere vor der Exstirpation des Pankreas ab, was, wie ich beweisen werde, nur unter Umständen richtig, allgemein genommen aber ganz unrichtig ist.

O. Minkowski's Urtheil stützt sich auf die Totalexstirpation des Pankreas, die immer in höchstens 2—3 Wochen zum Tode führt, weil die eiternden Abscesse wegen des Zuckergehalts der Säfte nicht zur Heilung gelangen können. Benutzt man, wie ich es gethan habe, den Sandmeyer'schen Pankreas-Diabetes, der, frei von diesen Complicationen, erst nach langer, über Monate sich erstreckender Zeit zum Tode führt, so hat man Gelegenheit, festzustellen, dass — vorausgesetzt ausschliessliche, ausreichende Eiweissnahrung, die frei von Kohlehydraten und Fetten ist — nach der zuckerfreien ersten Periode der Quotient $\frac{D}{N}$ mit Werthen unter 1 anfängt, dann zu Werthen wächst, die annähernd 2,3 betragen, um später wieder unter 2 herabzugehen und sich der 1 zu nähern. Dieses starke Sinken des Quotienten wird gewöhnlich besonders bemerkbar, sobald der Fettschwund sehr stark ausgeprägt ist, wenn auch der Eiweissstoffwechsel mit unverminderter Intensität weiter verläuft.

Es wird vortheilhaft sein, wenn ich aus meiner grossen Arbeit[2]) über den Pankreas-Diabetes die Tabellen der Mittelwerthe mittheile, um den Beweis zu sichern, dass bei reiner Eiweissnahrung und sicherem Ausschluss aller Kohlehydrate der Quotient $\frac{D}{N}$ nicht constant ist und weit unter dem von Minkowski angegebenen Werthe liegt.

(Siehe die Tabellen S. 319.)

Die Einzelheiten dieser Versuchsreihen finden sich ausführlich in meiner citirten Abhandlung.

Es liegen aber auch Thatsachen vor, welche bezeugen, dass trotz Abwesenheit der Kohlehydrate in der Nahrung der Quotient $\frac{D}{N}$ den von Minkowski aufgestellten Werth von 2,8 so weit übersteigen kann, dass er dann geradezu den Ursprung des Zuckers aus Eiweiss widerlegt.

---

1) O. Minkowski, l. c. S. 100.

2) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 108 S. 136, 174, 182.

Hund 10. (Mittelwerthe.)

Zeitraum 1905	Zahl der Tage der Periode	Mittleres Gewicht des Hundes in g	Tägl. Stickstoffeinnahme in g	Tägl. Stickstoffausgabe in g		Tägl. mittlere Zuckermenge in g	Stickstoffbilanz	D/N
				im Harn	im Koth			
14. bis 17. Jan.	4	8580	15,2	13,2	4,2	27,8	— 2,2	2,10
18. „ 30. „	13	8350	27,9	24,6	2,5	55,9	+ 0,8	2,27
31. Jan. bis 15. Febr.	16	8300	36,1	30,8	4,1	69,8	+ 1,2	2,26
16. bis 20. Febr.	5	8200	36,8	31,1	6,3	71,2	— 0,6	2,29
21. „ 26. „	6	8150	39,1	31,0	6,3	47,3	+ 1,8	1,52
27. Febr. bis 4. März	6	7070	8,8	16,2	4,5	35,5	— 11,9	2,20

Hund 16. (Mittelwerthe.)

Dauer der Perioden 1905	Zahl der Tage der Periode	Mittleres Gewicht des Hundes in g	Mittlere N-einnahme pro die in g	Mittlere N-ausgabe pro die in g		Mittlere Zuckermenge pro die in g	N-Bilanz in g	D/N
				im Harn	im Koth			
25. Febr. bis 8. März	13	4025	20,58	15,1	4,7	27,5	+ 0,78	1,8
10. bis 20. März	11	3675	22,20	17,6	3,7	37,4	+ 0,90	2,1
21. bis 25. März	5	3350	24,00	19,5	4,3	28,0	+ 0,20	1,5
26. März bis 3. April	10	3156	20,7	17,4	3,6	16,1	— 0,30	0,9
4. bis 6. April	3	3086	?	9,1	3,3	10,4	?	1,1

Hund 11. (Mittelwerthe.)

Dauer der Perioden 1904	Zahl der Tage	Mittleres Gewicht des Hundes in g	Tägliche Stickstoffeinnahme in g	Tägliche Stickstoffausgabe in g		Mittlere Zuckermenge pro die in g	Stickstoffbilanz	D/N
				im Harn	im Koth			
15.—20. Dec.	6	6500	22,8	21,5	5,4	35,5	— 4,1	1,65
21.—25. „	5	5900	27,0	23,7	5,4	32,4	— 2,1	1,36
26.—30. „	5	5270	27,3	24,5	(5,4) ?	33,8	(— 2,6) ?	1,40

Nach Stiles und Lusk[1]) liegt nach der Entfernung des Zuckervorraths aus dem Körper der Quotient zwischen 3,4 und 3,89, mag das Thier hungern oder mit Fleisch, Caseïn, Leim oder auch Fett ernährt werden.

Ein besonders wichtiger Versuch von Th. Rumpf, Hartogh und Schumm[2]) ist hier in erster Linie zu erwähnen. Eine 60 kg schwere Dogge wurde durch Arbeit und geeignete Nahrung möglichst arm an Glykogen gemacht, 23 Tage hindurch, durch Vergiftung mit Phloridzin in dauernd starken diabetischen Zustand versetzt und mit sehr wenig Eiweiss und sehr viel Fett so ernährt, dass der Eiweissstoffwechsel sehr niedrig blieb. Ergebniss:

Perioden	Quotient $\frac{D}{N}$
Tag 1— 4	2,3
„ 5— 9	4,4
„ 10—14	6,1
„ 15—19	9,1
„ 20—23	4,1

An einem Tage war der Quotient = 13.

Wenn man die Annahme macht, dass der ganze Kohlenstoff des zersetzten Eiweisses nach Abzug des im Harnstoff ausgeschiedenen ganz zu Zucker verarbeitet werde, könnten 100 g Eiweiss 112,5 g Zucker liefern. Dadurch würde der Quotient $\frac{D}{N}$ doch nur auf 7, nicht aber auf 9 oder gar auf 13 steigen. Weil bei diesem Versuche der Quotient um so mehr steigt, je länger der Diabetes bereits besteht und je grössere Zuckermengen ausgeschieden sind, lässt sich schwer an den Einwand glauben, dass das Wachsen des Quotienten durch eine wachsende Entladung von Glykogen bedingt sei. — Denn v. Mering[3]) hat bewiesen, dass unter dem Einflusse des Phloridzins der Glykogengehalt der Leber im Hungerzustand mehr abnimmt, als dies beim reinen Fasten der Fall ist. Aber auch bei reichlicher Nahrungsmittelzufuhr wird nach v. Mering der Glykogengehalt der Leber bedeutend durch Vergiftung mit Phloridzin vermindert.

Ein weiteres classisches Beispiel liefert ein Versuch Lüthje's, in dem er einen pankreaslosen Hund durch Fütterung mit Glycerin und Blutserum zu so gewaltiger Zuckerausscheidung brachte, dass

---

1) Stiles and Lusk, Americ. Journ. of Physiol. vol. 10.
2) Hartogh und O. Schumm, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 45 S. 17.
3) v. Mering, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 16 S. 435. 1889.

der Quotient $\frac{D}{N}$ den Werth von 10 bis 14,6 erreichte, und zwar in einer Versuchsperiode, in welcher in dem Thier kein Glykogenrest mehr vorhanden sein konnte.

Auch von Seiten der Kliniker wurden öfters Fälle gemeldet, bei denen Diabetiker, welche dauernd nur mit Eiweiss und Fett ernährt wurden, einen Quotienten $\frac{D}{N}$ ergaben, der den Werth von 10 und mehr erreicht. Theodor Rumpf[1]) berichtet solche hochinteressanten Fälle. Leider beruht die Abwesenheit von Kohlehydraten in der Nahrung des Diabetikers nur auf dem guten Glauben des Klinikers, der auch vielleicht nicht getäuscht worden ist. Die wissenschaftliche Sicherheit ist aber nicht vorhanden.

Es ist folglich ganz gewiss, dass beim Diabetes von einer Constanz des Quotienten $\frac{D}{N}$ im Sinne Minkowski's selbst bei dauernder Fernhaltung von Kohlehydraten keine Rede sein kann.

Die grosse, oft durch die Nahrung beeinflusste Veränderlichkeit des Quotienten $\frac{D}{N}$ (Versuche von Rumpf mit Fett, von Lüthje mit Glycerin, von mir mit Eiweiss) gebietet zu untersuchen, wie viele Quellen der Zucker hat, nachdem es heute feststeht, dass mehr als eine Quelle vorhanden ist. Richtig ist also eigentlich nicht die Alternative, Eiweiss oder Fett, sondern ob vielleicht sowohl das Eiweiss als das Fett Zuckerquellen sind, so dass je nach den Umständen bald die eine, bald die andere Quelle, bald beide zugleich fliessen.

Hugo Lüthje bringt nun noch einen weiteren Grund bei für die Ableitung des diabetischen Zuckers aus dem Eiweiss. Die besonders beim Pankreas-Diabetes ausgeschiedenen Zuckermengen sollen so gross sein, dass sie nicht aus dem Fett, sondern nur aus dem Eiweiss entstanden sein können. Wäre dies richtig, hätten wir die Lösung des Räthsels.

Ich habe bereits oben gezeigt, dass in maximo 100 g Fett 192 g Zucker zu liefern vermögen. Ein sehr fettreicher Hund von 10 kg von 45,8% Fettgehalt könnte also aus seinem Bestande 8790 g Zucker liefern, beinahe so viel, als er selbst wiegt. In keinem bis jetzt beschriebenen Versuche ist bei kohlehydrat- und fettfreier Nahrung ein so hoher Betrag beobachtet worden. Bei dem

1) Th. Rumpf, Berl. klin. Wochenschr. 1899 Nr. 9.

berühmten Versuche von Lüthje producirte ein Hund von 5800 g Gewicht 919 g Zucker, welche nach diesem Autor nicht aus Kohlehydrat abzuleiten sind. Er hätte nach obiger Berechnung in maximo liefern können aus Fett 5104 g Zucker, also mehr als 5 Mal so viel. — Mein diabetischer Hund von 10,3 kg producirte bei reiner Eiweissnahrung 3097 g Zucker. Er hätte in maximo erzeugen können 9064 g, also fast 3 Mal so viel. Der von mir angenommene maximale Fettgehalt von 45,8 % des Körpergewichts stützt sich auf die Tabellen von J. König[1]). Dieser Tage hat mein chemischer Assistent[2]) den Fettgehalt eines Hundes, der mässig fett war, zu 26 % des Körpergewichts bestimmt.

Meinem Versuche könnte entgegnet werden, dass die im Organismus gebildete Zuckermenge viel grösser als die im Harn ausgeschiedene sei, weil doch immer ein Theil oxydirt wird. Es ist aber unbekannt, ob dies auch beim schweren Pankreas-Diabetes der Fall ist und ob Entziehung der Eiweissnahrung die Bildung des Zuckers herabsetzt oder die Oxydation desselben steigert. Vorläufig ist desshalb der Einwand ohne Belang. — Zu beachten bleibt, dass ich bei meinem Versuche 200 g gefütterte Seife zu meinem Schaden nicht in Rechnung gestellt habe, weil die Grösse der Resorption nicht genau genug bekannt war.

W. Sandmeyer's[3]) Hund von 8470 g hat erzeugt 4190 g Zucker, hätte aber in maximo erzeugen können 7453,6 g Zucker, also fast noch ein Mal so viel.

Bei diesem Versuche kommt aber in Betracht, dass die mit der Nahrung dem Hunde zugeführten Kohlehydrate und Fette nach meiner Berechnung schon allein genügen, um allen ausgeschiedenen Zucker zu erklären.

Es ist mir bis jetzt in 3 Versuchsreihen nicht gelungen, beim pankreaslosen Hund trotz möglichst reicher Eiweissnahrung eine so grosse Zuckerausscheidung zu erzielen, dass sie nicht mehr aus dem Fett abgeleitet werden kann. Es ist allerdings nicht wahrscheinlich, dass im Stoffwechsel die von mir angenommene Maximalmenge von Zucker aus Fett hervorgehe. Wahrscheinlicher ist die von mir[4]) bereits veröffentlichte Hypothese, der zu Folge 10 g Fett etwa 13 g Zucker liefern. In diesem Falle müsste unser Hund von 10,3 kg 20,6 % Fett enthalten, was durchaus im Bereiche der Möglichkeit liegt.

1) J. König, Nahrungs- und Genussmittel. Aufl. 4. 1903. S. 1.
2) Dr. K. Möckel, Pflüger's Archiv Bd. 108 S. 189. 1905.
3) W. Sandmeyer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 31 S. 50.
4) E. Pflüger, Pflüger's Arch. Bd. 103 S. 38. 1904.

Die Thatsache, dass ein pankreasloser Hund, der in seinem Körper keine Kohlehydrate mehr enthält, bei Fütterung mit Nutrose oder Kabliau dauernd ungeheure Mengen von Zucker ausscheidet, erhielt aber erst die volle Sicherheit und höchste Bedeutung durch einige Arbeiten, welche in neuester Zeit von Dr. G. Embden und H. Salomon[1]) veröffentlicht worden sind.

Diese Forscher haben zum ersten Mal den einwandfreien Beweis geliefert, dass pankreaslose Hunde, welche mit Aminosäuren gefüttert werden, eine ungeheure Steigerung der Zuckerausscheidung darbieten. Diese Forscher fütterten Alanin, Asparagin und Glykokoll. Folgende Zusammenstellung zeigt das Ergebniss:

Gefütterte Substanz	Zucker am Tage vor der Fütterung in g	Zucker am Tage der Fütterung	Zucker am Tag nach der Fütterung
Alanin	16,00	**29,3**	19,3
Alanin	6,2	**19,5**	3,6
Asparagin	1,7	**8,48**	2,45
Glykokoll	1,79	**10,05**	2,45
Glykokoll	2,45	**5,26**	7,0
Glykokoll	2,45	**7,9**	3,0
Alanin	2,50	**18,9**	6,2

Dass Aminosäuren eine Quelle der thierischen Kohlehydrate sein können, wurde schon öfter behauptet in Arbeiten von C. Neuberg, L. Langstein, Rudolf Cohn und Friedrich Kraus. Ich[2]) habe die Beweiskraft derselben eingehend widerlegt und werde später darauf noch einmal zurückkommen.

Merkwürdiger Weise steigern also die stickstoffhaltigen Spaltungsproducte der Eiweissstoffe mindestens ebenso stark wie die letzteren selbst die diabetische Zuckerausscheidung. Es ist desshalb sehr wahrscheinlich, dass die Mechanik dieser Wirkung in beiden Fällen im Wesentlichen dieselbe ist.

Die hervorragende Bedeutung der Entdeckung von G. Embden und H. Salomon liegt aber in folgendem Umstande.

Wenn wir Nutrose, d. h. Caseïn, füttern, machen wir die Voraussetzung, dass dieser Eiweissstoff keine Kohlehydratgruppe enthält, weil alle bisherigen gebräuchlichen Methoden zu negativen Ergebnissen geführt haben. Ebenso gewiss ist aber, dass ein Theil der

1) Dr. G. Embden und Dr. H. Salomon, Zeitschr. f. d. ges. Biochemie Bd. 5 S. 507. 1904 und Bd. 6 S. 63. 1904.

2) E. Pflüger, Pflüger's Arch. Bd. 103 S. 41. 1903.

durch hydrolytische Spaltung aus dem Eiweiss erhaltenen Zersetzungsproducte aus Stoffen unbekannter chemischer Constitution besteht. Hierfür bürgen besonders die Arbeiten von Emil Fischer und E. Abderhalden[1]) und Skraup[2]), sowie von E. Abderhalden und P. Rona[3]). Es ist Thatsache, dass die Kohlehydrate, welche im Eiweissmolekül gebunden sind, bei verschiedenen Glykoproteïden dem hydrolysirenden Reagens sehr ungleichen Widerstand entgegensetzen. Immerhin ist es also nicht gerade undenkbar, dass im Caseïn doch eine kleine Kohlehydratgruppe so gebunden ist, dass sie bei dem gebräuchlichen Versuche der Abspaltung gänzlich zerstört wird. Diese Möglichkeit erhält ein höheres Gewicht, wenn man bedenkt, dass nach meinen Versuchen etwa halb so viel Zucker aus dem Eiweiss abzuleiten ist, als man nach Minkowski bisher annahm. Hiernach würden 100 Eiweiss etwa 24 Zucker liefern. Ist aber die im Caseïn steckende zuckerliefernde Gruppe kein Kohlehydrat, sondern ein Kohlenwasserstoff, so würden sich nur etwa 12% des Eiweissgewichtes an der Zuckerbildung betheiligen. Wegen der Kleinheit dieser Werthe erkennt man, dass trotz aller Analysen des Caseïns doch eine zur Erklärung der Glykosurie ausreichende zuckerliefernde Componente in dieser Substanz enthalten sein könnte.

Nachdem nun aber G. Embden und H. Salomon aus dem Eiweiss diejenige Componente (die Aminosäure) herausgeschält haben, welche die Glykosurie veranlasst, ohne dass über die chemische Constitution dieser wirksamen Substanzen ein Zweifel möglich ist, wurde jener Verdacht vollkommen beseitigt. Es ist bewiesen, dass Bausteine des Eiweiss, die sicher keine Kohlehydrate sind oder solche enthalten, dennoch die Ausscheidung grosser Zuckermengen bedingen, wie es das Eiweiss selbst thut.

Macht man die Annahme, dass die thierische Zelle alle möglichen Aminosäuren, ja sogar das Glykokoll zum Aufbau des Zuckers verwerthen könne, so setzt dies eine neue Art hochentwickelter synthetischer Fähigkeiten voraus, die ihrer ausserordentlichen grundsätzlichen Wichtigkeit halber nur anerkannt werden dürfen, wenn bessere Beweise beigebracht werden, als sie bis jetzt vorliegen.

Nach Desamidirung der Aminosäuren müssten Oxysäuren entstehen, welche die Oxymethylengruppe enthalten, die als Baustein

---

1) Emil Fischer, Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 33 S. 151. 1901. — Emil Fischer u. E. Abderhalden, Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 42 S. 541. 1904. Bd. 43 S. 23. 1905.

2) Zd. Skraup, Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 42 S. 273. 1904.

3) E. Abderhalden und P. Rona, Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 44 S. 204. 1905.

der Kohlehydrate betrachtet werden kann. Die thierischen Zellen würden dann diese Gruppen beim Stoffwechsel sammeln, um daraus Zucker aufzubauen. Das ist an sich nicht undenkbar, aber darum doch unzulässig, weil die Oxymethylengruppen, welche sogar in Kohlehydraten, wie dem Rohrzucker, dem Milchzucker, den Pentosen u. s. w. enthalten sind, von der thierischen Zelle nicht verwerthet werden können. Man müsste dann die Annahme zulassen, dass die aus den substituirten Methylamingruppen des Eiweissmoleküls nach Desamidirung entstandenen Oxymethylengruppen eine Ausnahmestellung einnehmen und die Bausteine des Zuckers bilden. Dabei entsteht nur die weitere Schwierigkeit, dass der Stickstoff im Eiweiss zum grössten Theil nicht in der primären Aminoform enthalten ist, aber in verschiedener Bindung.

Die Erklärung der Steigerung der Glykosurie durch reine Eiweissnahrung muss noch folgende Mechanik in Betracht ziehen. Es bleibt zu beachten, dass bei gemischter Nahrung jede Steigerung der täglichen Eiweisszufuhr eine entsprechende Ersparniss an Fett und Kohlehydrat mit Nothwendigkeit bedingt. Jede Steigerung der Eiweisszufuhr hat also eine Herabsetzung der Oxydation der Kohlehydrate zur Folge. Beim Diabetiker wird im Organismus vielleicht in Folge der überreizten nervösen Zuckercentren mehr Zucker gebildet, als oxydirt werden kann. Führt man nun mehr Eiweiss als bisher in den Stoffwechsel ein, so setzt dieses die Oxydation des Zuckers herab, so dass noch weniger als bisher verbraucht, also entsprechend mehr ausgeschieden wird. Die Mästung des Thierkörpers mit Fett und Kohlehydrat, welche durch gesteigerte Eiweisszufuhr bedingt ist, hat ja, wie ich zeigte, auch darin ihren Grund, dass nicht das Eiweiss sich in Fett und Kohlehydrate verwandelt, sondern diese stickstofffreien Stoffe erspart, weil es an deren Stelle oxydirt wird und sie so vor der Verbrennung schützt.

Fassen wir die Hauptgründe nochmals zusammen, welche dagegen sprechen, dass das kohlehydratfreie Eiweiss eine Zuckerquelle sein könne:

1. Ich habe in meiner früheren Monographie des Glykogenes und besonders oben die kritische und rechnerische Begutachtung sämmtlicher bis jetzt veröffentlichter Arbeiten dem Leser vorgelegt und den Beweis geliefert, dass nirgends eine Thatsache auftritt, welche die Entstehung von Zucker aus Eiweiss bezeugt. Ganz allein auf dem Gebiet des Pankreas-Diabetes treten nach den Entdeckungen der

neueren Zeit Thatsachen auf, welche den Schein erwecken, als ob aus Eiweiss oder dessen Spaltungsproducten Zucker entstehen könne.

2. Wenn beim Pankreas-Diabetes die Zufuhr von Eiweiss oder Aminosäuren die Zuckerausscheidung zu steigern vermag, so ist zu bedenken, dass sehr viele Stoffe die gleiche Wirkung haben, ohne dass sie stofflich an der Vermehrung des ausgeschiedenen Zuckers betheiligt sind. Das ist streng bewiesen, weil ein Theil dieser glykosurisch wirkenden Stoffe gar keinen Kohlenstoff enthält, wie z. B. Quecksilberchlorid, Chlornatrium, Uransalze u. s. w., weil ein anderer Theil, wie z. B. das Phloridzin, die Ausscheidung von Zuckermengen veranlasst, deren Kohlenstoffgehalt den der wirkenden Substanz um ein Vielfaches übertrifft, und weil endlich bei einer dritten Gruppe, wie z. B. beim Morphium, die Mechanik ihrer Wirksamkeit in einer Beeinflussung des Nervensystems besteht, welches erst die vermehrte Zuckerausscheidung veranlasst.

Wenn also eine Substanz beim Diabetiker eine Vermehrung der Zuckerausscheidung bewirkt, so muss zuerst untersucht werden, ob es sich um eine directe oder indirecte Wirkung handelt. Dieser selbstverständliche Satz gilt auch für das Eiweiss und die Aminosäuren.

3. O. Minkowski hat den Satz aufgestellt, dass beim Diabetes der Stickstoff mit dem Zucker in den Ausscheidungen nach gleichem Verhältniss zu- und abnimmt. Indem ich Bedingungen einführte, welche eine viel längere Dauer des Diabetes pancreaticus ermöglichen, als sie Minkowski zur Verfügung stand, vermochte ich zu beweisen, dass im Verlauf der Krankheit die angebliche Constante von Null auf 2,8 steigt, eigentlich nur auf etwa 2,3 oder auf noch niedrigere Werthe und allmählich auf 1 und noch tiefer sinkt, dass also von einer Proportionalität jener beiden Werthe keine Rede sein kann, und zwar gerade beim Pankreas-Diabetes, auf den Minkowski zunächst seine Beobachtungen und Erfahrungen stützte. Ich habe ferner classische Beispiele angegeben, bei denen jene angebliche Constante 2,8 im Pankreas-Diabetes trotz Abwesenheit von Kohlehydraten bis auf 14,6 steigt. Hiermit fällt dieser wichtige Grundpfeiler für die Lehre, dass das Eiweiss im Diabetes die eigentliche Zuckerquelle sei.

4. H. Lüthje behauptet, dass die im Diabetes bei Ausschluss der Kohlehydrate ausgeschiedenen Zuckermengen zu gross seien, um aus dem Fett abgeleitet werden zu können. Man müsste desshalb zum Eiweiss greifen. Ich habe unter Hinweisung auf die Arbeiten von W. Sandmeyer und durch eigene Untersuchung bewiesen, dass es bis jetzt nicht gelungen ist, beim Pankreas-Diabetes und Aus-

schluss von Fett und Kohlehydrat grössere Zuckermengen zur Ausscheidung zu bringen, als sie durch das Körperfett erklärbar sind.

5. Wenn die Aminosäuren und sogar die Aminoessigsäure wirklich stofflich bei der Mehrausscheidung des diabetischen Zuckers betheiligt wären, müsste man als ersten Schritt der Umprägung eine Desamidirung annehmen.

$$\begin{array}{c} \mathrm{H} \\ \mathrm{H-C-CO_2H} \\ | \\ \mathrm{NH_2} \end{array} + \mathrm{H_2O} = \begin{array}{c} \mathrm{H} \\ \mathrm{H-C-CO_2H} \\ | \\ \mathrm{O} \\ \mathrm{H} \end{array} + \mathrm{NH_3}$$

Die in der Glykolsäure (Oxyessigsäure) enthaltene Gruppe $\begin{array}{c} \mathrm{H} \\ \mathrm{-C-} \\ | \\ \mathrm{O} \\ \mathrm{H} \end{array}$

(die Oxymethylengruppe) könnte dann durch Polymerisirung und geringe Atomverschiebung in Glykose übergehen. Die Glykolsäure wäre unter Mitwirkung von einem Atom O zerfallen in Oxymethylen, $CO_2 + OH_2$.

Der Process würde bei den verschiedenen homologen Aminosäuren in derselben Weise ablaufen. Nun haben wir aber sichere Beispiele, dass der Organismus sehr vielfach die ihm zu Gebote gestellten Oxymethylengruppen keineswegs zu verwerthen vermag, um daraus Glykose zu bilden. Rohrzucker und Milchzucker werden, eingespritzt in das Blut, durch die Nieren quantitativ ausgeschieden. Pentosen können nicht zu Glykogen verarbeitet werden, ebenso wenig Glykosamin, also nicht einmal viele echten Kohlehydrate mit ihren Oxymethylengruppen; wie viel unwahrscheinlicher ist es, dass diese Fähigkeit nun gerade für die Oxysäuren sich geltend machen soll. Das ist ein starker Grund gegen die Lehre, dass das Eiweiss eine Zuckerquelle sein soll.

6. Wenn die mitgetheilten Gründe zu zeigen genügen, dass die Entstehung des diabetischen Zuckers aus kohlehydratfreiem Eiweiss nicht bewiesen ist, so gebe ich natürlich zu, dass sie auch nicht diese Hypothese widerlegen. Gerade die neueren Entdeckungen der Serumtherapie mahnen zur Vorsicht, weil sie zeigen, dass der thierische Körper unter Umständen Stoffe erzeugt, d. h. chemische Operationen ausführt, die sonst niemals in ihm beobachtet worden sind. Zum Schutz gegen verschiedene Toxine bereitet er verschiedene Antitoxine. Man kann sagen, dass hier eine glänzende Rechtfertigung der ψυχή θρεπτική des Aristoteles uns vor Augen tritt. Auch durch die Pankreasexstirpation werden besondere neue Schädlichkeiten in den Organismus eingeführt, und es wäre möglich, dass er

mit neuen Leistungen dagegen reagirt. Denn nur im Pankreasdiabetes treten Thatsachen hervor, die bisher auf den anderen Gebieten des Kohlehydratstoffwechsels nicht beobachtet worden sind. Die Physiologen werden sich aber auf diesen Standpunkt im einzelnen Falle nur stellen, wenn gar kein anderer Ausweg übrig bleibt.

Nachdem ich nunmehr Alles, was sich heute gegen das Eiweiss als Quelle des diabetischen Zuckers sagen lässt, dargelegt habe, will ich dazu übergehen, die Gründe zu erörtern, welche für das Fett geltend gemacht werden können.

Ueber die Zuckerbildung aus Fett.

Nachdem ich den Beweis geliefert habe, dass keine Thatsache bekannt ist, welche die Entstehung von Zucker aus Eiweiss bezeugt, müssen wir untersuchen, ob etwa das Fett als Zuckerquelle in Betracht kommt.

Weil unter keinen Umständen durch Zufuhr von Fett eine Vermehrung der Glykosurie selbst beim schwersten Diabetes jemals beobachtet worden ist, während die Eiweissnahrung diese Wirkung sehr entschieden unter Umständen darbietet, lag der Schluss nahe und schien selbstverständlich, dass Zucker wohl aus Eiweiss, nicht aber aus Fett entstehen könne. Da es sich hier um einen Trugschluss handelt, ist es nothwendig, darüber Klarheit zu schaffen.

Es scheint mir nothwendig, dass wir einige Schwierigkeiten hinwegräumen, welche bisher die Anerkennung des Fettes als Zuckerquelle verhindert haben. Ich muss desshalb vorerst auf einige Grundgesetze des thierischen Stoffwechsels eingehen.

Der lebendige Körper ist nicht einer grossen Esse vergleichbar, auf der um so mehr verbrennt, je mehr Brennmaterial darauf geworfen wird, sondern er oxydirt, wie viel Brennmaterial auch immer zugeführt wird, nur genau so viel, als nothwendig ist, um die Leistungen der Organe zu ermöglichen. Was an Brennmaterial, d. h. an Nahrung zu viel gereicht wird, bleibt unbenutzt und wird als Maststoff abgelagert. **Also nicht die Grösse der Nahrungszufuhr, sondern die Grösse der Arbeit unserer Organe bestimmt die Grösse des Verbrauchs.**

Zuerst hebe ich das merkwürdige, in der Diabetes-Literatur zu wenig beachtete Gesetz hervor, dass der Organismus, dem alle Nahrung entzogen wird, eine *erhebliche Herabsetzung des Stoffwechsels erleidet* und fast nur *auf Kosten seines Fettvorrathes* lebt. Trotzdem hat selbst reichliche Zufuhr von Fettnahrung keinen Einfluss auf den gesunkenen Stoffwechsel,

wohl aber Eiweissnahrung, welche denselben sofort hebt. Hier könnte man auch schliessen, dass das hungernde Thier offenbar unmöglich auf Kosten seines Fettes, wohl aber seines Eiweissvorrathes sein Leben erhalte. Denn das Fett hat ja keinen Einfluss auf den Stoffwechsel, wohl aber das Eiweiss.

Ferner gedenken wir nunmehr an die wichtige Entdeckung von Carl Voit, die ich in ausgedehnter Weise bestätigt habe, der zu Folge der Fettstoffwechsel zur Ruhe kommt, wenn eine ausreichende Menge von Eiweiss mit der Nahrung zugeführt wird. Das Thier lebt dann nur von Eiweiss, und zwar beliebig lange Zeit. Dieser Zustand kommt nun strenge und nur unter Umständen bei den Fleischfressern vor, niemals bei den Omnivoren und Herbivoren. Die Eiweissmenge, welche die Omnivoren in der Nahrung aufnehmen, reicht niemals zur Befriedigung der Bedürfnisse des Organismus aus; kann nicht ausreichen, weil bei diesen Geschöpfen die Verdauungskraft nicht gross genug ist, um eine Eiweissmenge zu bewältigen, welche zur Befriedigung aller Bedürfnisse genügt. Darum wird der Stoffwechsel bei den Omnivoren immer auch auf Kosten der Fette und Kohlehydrate unterhalten. Aber auch hier ist die Grösse dieser Betheiligung sehr verschieden. Denn Fett und Kohlehydrate werden nur zum Stoffwechsel zugelassen, um den Nahrungswerth zu ergänzen, welcher dem in der Nahrung zugeführten Eiweisse fehlt. Da aber an verschiedenen Tagen die Nahrungsmischung, also auch der Eiweissgehalt derselben wechselt, so ist der Werth der Ergänzung sehr verschieden. Demnach ist der Stoffwechsel der Fette und der Kohlehydrate in erster Linie von der zugeführten Eiweissmenge abhängig und ihr umgekehrt proportional. Wir können auch so sagen: **Die Grösse des Eiweissstoffwechsels wird durch die Grösse der Eiweisszufuhr bestimmt; die Grösse des Fettstoffwechsels ist von der Grösse der Fettzufuhr ganz unabhängig.**

Die mitgetheilten Gesichtspunkte erklären bereits einige Sonderbarkeiten, die man sich bisher nicht erklären konnte, wenn man eine Zuckerbildung aus Fett annahm.

Warum zugeführtes Fett keine Aenderung der Zuckerausscheidung bei dem Diabetiker bedingt, hat seinen Grund darin, dass die Fettmenge, welche im Organismus verarbeitet wird, eine ganz bestimmte Grösse nicht überschreiten kann, und dass stets viel mehr Fett in uns aufgespeichert ist, als nothwendig wäre, um jener bestimmten Grösse zu genügen. Die Zufuhr von Fett vergrössert also nur den ohnedies schon unbenutzbaren Vorrath. Was beim Diabetiker von Zucker aus Fett geliefert wird, hängt folglich gar

nicht von der Menge des vorhandenen Fettes ab, sondern von der Grösse der Arbeit der das Fett zu Zucker oxydirenden Zellen.

Ein anderer bisher unerklärter Punkt war, dass die Zufuhr von Fett keine deutlichen Glykogenablagerungen ermöglicht. Wir haben gesehen, dass vermöge der festen Gesetze des Stoffwechsels das Fett als Ergänzung herangezogen wurde bis zur Befriedigung des Bedarfs, **aber nicht über diesen Betrag,** wenn auch ein noch so grosser Ueberschuss an Fett da ist. Wenn also auch aus Fett fortwährend beim Stoffwechsel Zucker entsteht, so wird dieser auch sofort verbraucht und kann kein Material zur Bildung eines Reservestoffs wie Glykogen liefern.

Von grösster Bedeutung erscheint zuerst, dass die Entstehung von Kohlehydrat aus Fett bei den Pflanzen bewiesen ist. Da es sich um einen durch Oxydation bewirkten Abbau des Fettes handelt und die allgemeinen Grundgesetze des Stoffwechsels bei Thieren und Pflanzen sehr viele Uebereinstimmung zeigen, liegt in jener Thatsache eine starke Stütze für die Annahme, dass auch im Thiere aus Fett sich Zucker zu bilden vermöge.

Am 20. Mai 1859 hat Julius Sachs[1]) zwei grosse Abhandlungen veröffentlicht, in denen er alle Thatsachen der Pflanzenphysiologie zusammenstellt, welche den Uebergang von Fett in Stärke, Zucker und Cellulose beweisen. Die Ergebnisse von J. Sachs sind heute allgemein anerkannt. J. Seegen[2]) erzählt, dass Prof. Wiesner, der Vorstand des Wiener Instituts für Pflanzenphysiologie, ihn mit einem fundamentalen Versuch bekannt gemacht habe, welcher die Art der Umwandlung des Fettes beim Keimen fetthaltiger Pflanzen erläutert. Lässt man stärkemehlhaltige Samen unter einer durch Quecksilber abgeschlossenen Glasröhre keimen, tritt keine Veränderung des Gasvolums auf, während bei der Keimung ölhaltiger Samen eine durch das Steigen des Quecksilbers wahrnehmbare Verminderung des Gasvolums eintritt. Diese entspricht der Resorption des Sauerstoffs, welcher zur Umwandlung des Fetts in Stärke erforderlich war.

Das Fett des Samens verschwindet allmählich vollständig, und in den Cotyledonen des Keimes hat sich die Stärke angehäuft. „In „einem aus Oelsamen im Dunkeln gezogenen Keimling werden die „Cotyledonen durch Jod tiefblau gefärbt.“ Dieser Versuch wurde von Prof. Wiesner dem Dr. J. Seegen vorgezeigt.

---

1) Julius Sachs, Ueber das Auftreten der Stärke bei der Keimung ölhaltiger Samen. Botan. Zeitung von 1859.

2) J. Seegen, Pflüger's Arch. Bd. 39 S. 140. 1886.

Wichtige bestätigende Versuche lieferten Peters[1]), Boussingault[2]) und Andere.

Es sind aber einige Thatsachen bekannt, welche darauf hinweisen, dass auch im Thierreich eine Verwandlung von Fett in Kohlehydrat sich vollzieht.

Nach Couvreur[3]) vermehrt sich in der Seidenraupe zur Zeit des Verpuppens das Glykogen auf Kosten des Fettes. So würde sich die in neuester Zeit von der Gräfin Dr. v. Linden[4]) gemeldete bedeutsame Thatsache, dass bei den überwinternden Puppen des Segelfalters der respiratorische Quotient bis auf Null sinken kann, erklären. Hier findet also, wie bei den keimenden Oelsamen, eine Sauerstoffabsorption ohne Kohlensäurebildung statt.

Ich[5]) habe bei einem sehr fetten Hunde, den ich 28 Tage hungern liess, in der Leber noch 4,785 % Glykogen (als Zucker berechnet) nachweisen können. Die 507 g schwere Leber enthielt, als Zucker verrechnet, noch 24,26 g Glykogen. Da dieser Hund nach 28tägigem Hungern im frischen Fleische noch 19,97 % Fett enthielt, so ist es sehr wahrscheinlich, dass beide Abnormitäten in ursächlicher Beziehung stehen. Vielleicht gehört hierher auch die von mir und Athanasiu[6]) aufgefundene Thatsache, dass beim Winterschlafe der Frösche die reichen Glykogenmengen fast unverändert bleiben, während das Fett verschwindet. Ich führe diese Thatsachen, die an sich keine Beweise liefern, besonders desshalb an, weil sie Wege andeuten, auf denen die schwierige Frage wahrscheinlich mit Erfolg experimentell angegriffen werden kann.

Wie kann man sich nun, wenn man die Möglichkeit der Zuckerbildung aus Fett zulässt, die Entstehung von Zucker aus Fett erklären?

Es fällt auf, dass im Organismus öfters Kreisprocesse vorkommen. Im Dünndarm wird das Neutralfett in Fettsäure und Glycerin gespalten und in der resorbirenden Epithelzelle aus seinen Spaltungsproducten sofort wieder zusammengesetzt. Hydrolyse und Esterbildung folgen einander. — In der Leber sehen wir den Zucker in Glykogen übergehen und in derselben Zelle wieder das

1) Peters, Landesversuchsstation Bd. 3. 1861.

2) Boussingault, Compt rend. t. 58. 1864.

3) Couvreur, Compt. rend. Soc. biol. t. 47.

4) Fräulein Dr. von Linden, Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Natur- und Heilkunde zu Bonn vom 6. Febr. 1905.

5) E. Pflüger, Pflüger's Arch. Bd. 91 S. 121 und 122. 1902.

6) E. Pflüger, Pflüger's Arch. Bd. 71 S. 318. 1898, und Athanasiu, ebenda Bd. 74 S. 561.

Glykogen zurück in Zucker verwandelt werden: dort Esterbildung, hier Hydrolyse. — Das Gewebe des Pankreas hydrolysirt oder esterificirt je nach den Umständen. — Sollte diesem Gesetz nicht allgemeinere Geltung zukommen? Sollte im Körper nicht bloss Zucker in Neutralfett, sondern auch Neutralfett in Zucker zurückverwandelt werden können? Hier kann es sich allerdings nicht bloss um Hydrolyse und Esterbildung handeln. Wie aus den Untersuchungen von Max Bleibtreu[1]) hervorgeht, ist die Fettbildung aus Zucker ein der alkoholischen Gährung analoger Vorgang. Ein Theil des Zuckermoleküles wird oxydirt unter Bildung von Kohlensäure, der andere Theil wird reducirt. Es handelt sich im Wesentlichen um eine intramolekulare Wanderung der Sauerstoff- und Wasserstoffatome, welche zu einem Zerfall des Zuckermoleküles in einen oxydirten und reducirten Bestandtheil führen. Bei der Bildung des Fettes aus Zucker entsteht auch ein oxydirter Bestandtheil, die Kohlensäure, welche ausgeathmet wird, und ein reducirter, nämlich das Fett. Im Wesentlichen läuft die Reaction hinaus auf die Spaltungs-Gleichung:

$$\begin{array}{ccccc} H & & H & & \\ | & & & & \\ C & = & C & + & O \\ | & & | & & \\ O & & | & & \\ H & & H & & \end{array}$$

und die Zurückbildung auf die Gleichung:

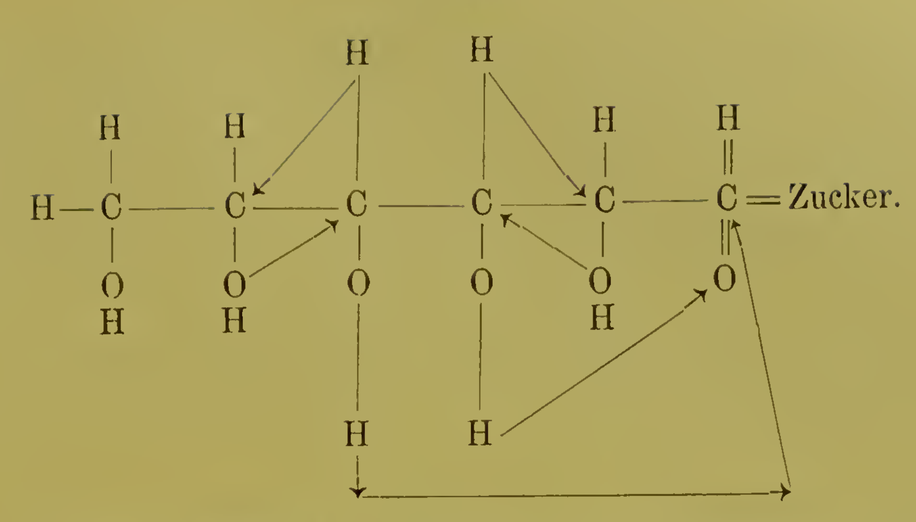
$$\begin{array}{ccccc} H & & & & H \\ C & + & O & = & C \\ | & & & & | \\ | & & & & O \\ H & & & & H \end{array}$$

Es ist von Wichtigkeit, nach der Mechanik der bei dieser Zuckerbildung ins Spiel gesetzten chemischen Reactionen zu fragen, für welche nach Analogie geschlossen werden muss.

Da das Molekül der Fettsäure eine Kohlenstoffkette bis zu 18 Atomen, ja noch mehr enthält, während sie beim Zuckermolekül nur 6 beträgt, so ist es klar, dass die lange Kohlenstoffkette in mehrere kürzere Ketten zerfallen muss, deren jede 6 C-Atome enthält. Für die Sprengung der langen Kette liefert uns die alkoholische Gährung ein gutes Beispiel, weil hier eine Kette von 6 C-Atomen in 4 Theile gesprengt wird, und zwar durch Oxydation zweier C-Atome zu Kohlensäure. Am besten macht man sich die alkoholische Gährung durch folgendes Schema klar.

---

1) Max Bleibtreu, Pflüger's Arch. Bd. 56 S. 464 und Bd. 85 S. 345.



Die Pfeile bezeichnen den Weg, den die einzelnen Atome bei der Gährung durchwandern. So entsteht:

```
    H  H                                 H  H
    |  |                                 |  |
 H—C—C—H          CO₂ CO₂            H—C—C—H
    |  |                                 |  |
    O  |                                 |  O
    H  H                                 H  H
  Alkohol       2 Kohlensäuren         Alkohol
```

Diese Verschiebungen der Atome, welche einen Zerfall des Zuckermoleküls in vier Bruchstücke bedingen, sind meines Erachtens das Werk der Lebensthätigkeit der Hefe. Den durch Pressen der Hefe erhaltenen Saft, der die Poren des Filters durchsetzt hat, halte ich nicht frei von lebendiger Substanz, wenn er auch keine vollkommenen Zellen mehr enthält.

Die sogenannte Zymase des Saftes besteht sicher aus kleinen Fetzchen noch lebendiger Zellsubstanz der Hefe. Die ganze allgemeine Nervenphysiologie ist aufgebaut auf Versuche, die an ausgeschnittenen Stückchen von Nervenfasern ausgeführt wurden, welche Zellsubstanz sind. Denn der Axencylinder ist nur ein Stück Zellsubstanz, welche noch viele Stunden, ja Tage, trotz vielfacher Misshandlungen ihre Lebensfähigkeit behauptet. Genügt dies nicht zur Widerlegung der gegenwärtigen Anschauung, so berufe ich mich darauf, dass in der Zymase enthaltene Aethylverbindungen frei werden, oder dass Bakterien unbemerkt in die gährenden Lösungen gelangt sind. Dieses ganze Zymasenwunder ist vom chemischen Standpunkt aus zu räthselhaft, als dass man an dasselbe glauben könnte.

Wie also das Zuckermolekül gespalten wird durch Oxydation von C zu CO_2, so verhält es sich wohl auch bei der Spaltung der langen Kohlenstoffketten der Fettsäuren.

Wie ist nun die Hydroxylirung der durch die Spaltung entstandenen Alkoholradicale zu begreifen? Dass solche Hydroxylirungen im thierischen Stoffwechsel vorkommen, habe ich bewiesen, indem ich bei Digestion lebendigen Leberbreies mit Blut Phenol in Brenzkatechin übergehen sah. Ich stelle mir vor, dass die neben dem Hydroxyl des Phenols stehenden beiden benachbarten Wasserstoffatome zuerst oxydirt werden und als Wasser austreten, so dass die Elemente des Wassers dann die zwei frei gewordenen Valenzen der zwei Kohlenstoffatome ersetzen. Es ist bemerkenswerth, dass Orthostellung eintritt. Also

```
     H   H                 H   H
     C=C                   C=C
    /   \                 /   \
  HC     CH     =  HC          C—  +  H
    \\  //\ +O              \\  //               =
     C—C   /                 C—C—    +  OH
     O  H /                  |
     H                       O
  Phenol + Sauerstoff        H

                 H     H
                  C=C
                 /   \
              HC      CH   =   Brenzkatechin
                 \\  //
                  C—C
                  |  |
                  O  O
                  H  H
```

Wir werden in der Folge noch ein interessantes Beispiel der Hydroxylirung eines aliphatischen Kohlenwasserstoffs kennen lernen.

Die in der Fettsäure enthaltene Kette stelle den Anfangszustand I dar:

```
          H  H  H  H  H  H  H  H
I  =  H—C—C—C—C—C—C—C—C—
          |  |  |  |  |  |  |  |
          H  H  H  H  H  H  H  H
          1  2  3  4  5  6  7  8
```

Indem ein O-Atom den Wasserstoff 1 und 2 wegnimmt und die bei 1 und 2 freigewordenen Valenzen durch die Elemente des Wassers ersetzt werden, entsteht die Stufe II:

```
           H  H  H  H  H  H  H  H
II  =  H—C—C—C—C—C—C—C—C—
           |  |  |  |  |  |  |  |
           O  H  H  H  H  H  H  H
           H  2  3  4  5  6  7  8
           1
```

Indem dann in Stufe II Wasserstoff 2 und 3 durch ein O weggenommen und die freigewordenen Valenzen wieder durch die Bruchstücke des Wassers ersetzt werden, entsteht (gleichsam Orthostellung) Stufe III:

$$
\begin{array}{cccccccccccccccccc}
 & & & H & & H & & H & & H & & H & & H & & H & & H \\
III & = & H- & C & - & C & - & C & - & C & - & C & - & C & - & C & - & C- \\
 & & & | & & | & & | & & | & & | & & | & & | & & | \\
 & & & O & & O & & H & & H & & H & & H & & H & & H \\
 & & & H & & H & & & & & & & & & & & & \\
 & & & 1 & & 2 & & 3 & & 4 & & 5 & & 6 & & 7 & & 8
\end{array}
$$

Indem dann in Stufe III Wasserstoff 3 und 4 durch O weggenommen und die freigewordenen Valenzen durch die Bruchstücke des Wassers ersetzt werden, entsteht Stufe IV:

$$
\begin{array}{cccccccccccccccccc}
 & & & & & & & & & & & & & a & & b & & \\
 & & & H & & H & & H & & H & & H & & H & & H & & H \\
 & & & | & & | & & | & & | & & | & & | & & | & & | \\
IV & = & H- & C & - & C & - & C & - & C & - & C & - & C & - & C & - & C- \\
 & & & | & & | & & | & & | & & | & & | & & | & & | \\
 & & & O & & O & & O & & H & & H & & H & & H & & H \\
 & & & H & & H & & H & & 4 & & 5 & & 6 & & 7 & & 8 \\
 & & & 1 & & 2 & & 3 & & & & & & & & c & &
\end{array}
$$

Denken wir uns die Hydroxylirung bis zum C-Atom 5 (inclusive) vorgeschritten, so gelangen wir zu den C-Atomen 6 und 7, bei denen der Oxydationsprocess sich ändert. Die 2 H-Atome a und b am C-Atom 6 und 7 werden durch O fortgenommen, und ein zweites O-Atom verbindet sich mit dem C-Atom 6, wodurch das neugebildete Zuckermolekül durch die Aldehydgruppe abgeschlossen ist. Das C-Atom 7 verbindet sich mit O_2 zu Kohlensäure und das am C-Atom 7 stehende H-Atom c tritt zum C-Atom 8, so dass nunmehr genau derselbe Process wie eben beschrieben auf's Neue sich fortsetzen kann.

Desshalb liefert 1 Molekül Stearinsäure oder Oelsäure, weil eine Kette von 18 C-Atomen vorliegt: 2 Moleküle Traubenzucker, 2 Moleküle Kohlensäure und 1 Molekül Buttersäure, aus welcher dann ferner die β-Oxybuttersäure hervorgeht; 1 Molekül Palmitinsäure, die eine Kette von 16 C-Atomen besitzt, wird liefern 2 Moleküle Traubenzucker, 2 Moleküle Kohlensäure und 1 Molekül Essigsäure.

Ich erwarte nunmehr den Einwand, dass ich keine Berechtigung mehr hätte, die Zuckerbildung aus Aminosäuren, also aus Bestandtheilen des Eiweissmoleküles, zu leugnen. Denn nach Desamidirung der Monaminosäuren erhalten wir eine Fettsäure. Dass Desamidirung

im Organismus vorkommt, folgt daraus, dass nach Baumann[1]) Tyrosin

$$\left[C_6H_4\begin{cases}OH\\C_2H_3CO_2H\\\quad|\\\quad NH_2\end{cases}\right]$$

in Hydroparacumarsäure

$$\left[C_6H_4\begin{cases}OH\\C_2H_4CO_2H\end{cases}\right]$$

und Oxyphenylessigsäure

$$\left[C_6H_4\begin{cases}OH\\CH_2CO_2H\end{cases}\right]$$

übergeht, wobei das in der Seitenkette Alanin befindliche NH_2 gegen H umgetauscht wird. Die NH_2-Abspaltung ist eine Reduction. Nach den Versuchen Blendermann's[2]) liefert Tyrosin auch Oxyphenylmilchsäure oder Oxyhydroparacumarsäure:

$$\left[C_6H_4\begin{cases}OH\\C_2H_3CO_2H\\\quad|\\\quad OH\end{cases}\right].$$

Hier geschieht die Desamidirung durch Hydrolyse. Hierher gehört nach Baumann auch die Oxymandelsäure:

$$\left[C_6H_4\begin{cases}OH\\CHCO_2H\\\quad|\\\quad OH\end{cases}\right].$$

Erwähnt werden darf ferner, dass C. Neuberg und L. Langstein[3]) hungernde Kaninchen mit Alanin fütterten und dann im Harne grössere Mengen Milchsäure nachweisen konnten, die also wohl durch desamidirende Hydrolyse aus dem Alanin entstanden war. Wahrscheinlich sind diese Desamidirungen durch die Fäulnissprocesse des Darmes bedingt. Doch will ich desshalb keinen Einwand erheben. Denn auch bei der Fäulniss handelt es sich um die Wirkung lebendiger Zellsubstanz. — P. Mayer[4]) hat zur Unterstützung der Hypothese von der Entstehung des Zuckers aus Eiweiss noch Diaminopropionsäure in 3 Kaninchen subcutan injicirt und darauf eine kleine Menge von Glycerinsäure im Harne nachgewiesen. Dabei wäre durch Hydrolyse eine doppelte Desamidirung vollzogen. P. Mayer's Versuch ist nicht voll beweisend, weil nur eine einzige Analyse des angeblich glycerinsauren Salzes vorliegt und weil er

1) E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 4 S. 304. — Berliner Ber. Bd. 12 S. 145 und Bd. 13 S. 279.

2) Blendermann, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 6 S. 256.

3) Neuberg und Langstein, Engelmann's Arch. 1903 Suppl. S. 514.

4) P. Mayer, Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 42 S. 59. 1904.

nicht festgestellt hat, dass kleine Mengen von Glycerinsäure nicht auch so im Harne vorkommen können.

Auf Grund der besprochenen Vorstellungen sind nun viele Untersuchungen mit Aminosäuren angestellt, um deren im Organismus sich vollziehende Umprägung in Kohlehydrat zu beweisen. Ueberblickt man die stattliche Reihe der angestellten Versuche mit unbefangenem Auge, so kann es keinem Zweifel unterliegen, dass aus den Aminosäuren, welche Bestandtheile des Eiweissmoleküles sind, keine Kohlehydrate entstehen. Zunächst wären die Versuche zu beurtheilen, welche mit Leucin (Aminocapronsäure) angestellt wurden, das von Friedrich Müller, dem jetzigen Münchener Kliniker, als Zuckerbildner in erster Linie in das Auge gefasst worden ist.

Schon Rudolf Cohn[1]) verfütterte Leucin an Kaninchen und fand in allen Fällen eine sehr beträchtliche Anhäufung von Glykogen in der Leber des Thieres. Es handelt sich um Steigerungen bis zu mehr als 400 %:

Glykogengehalt der Leber in %	1,16	1,80			Controllthier,
„ „ „ „ „	4,60	2,3 (?)	2,1	2,8	Leucinthier.

Da sollte man doch meinen, die Zuckerbildung aus Leucin sei auf das glänzendste bewiesen. Das ist aber eine arge Täuschung. Denn unter scheinbar gleichen Lebensbedingungen schwankt der Gehalt der Leber um ein Vielfaches, wesshalb zwei Controllthiere, welche R. Cohn anwandte, nicht entfernt genügen. Dazu kommt, dass R. Cohn den Glykogengehalt des übrigen Körpers nicht bestimmt hat. Wie Athanasiu[2]) bewies, wächst auch bei der Phosphorvergiftung der Fettgehalt der Leber; aber der Fettgehalt des ganzen Körpers bleibt unverändert. R. Cohn's Versuch beweist also Nichts.

Dass dies sich so verhält, geht aus einer Arbeit hervor, welche Oscar Simon[3]) im Laboratorium von N. Zuntz ausgeführt hat. Er machte Kaninchen durch Vergiftung mit Strychnin glykogenfrei und fütterte sie wiederholt per Schlundsonde mit 15—18 g Leucin. Weder in den Muskeln noch in der Leber liess sich mit der Pflüger'schen Methode Glykogen nachweisen. Friedrich Kraus[4]) hat den Versuch O. Simon's an der Katze wiederholt

1) R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 28 S. 211—218. 1899.
2) J. Athanasiu, Pflüger's Archiv Bd. 74 S. 511. 1899.
3) Oscar Simon, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 35 S. 315. 1902.
4) Friedrich Kraus, Berliner klin. Wochenschr. 1901 Nr. 1 S. 7.

und bestätigt. J. T. Halsey[1]) überzeugte sich, indem er an 6 mit Phloridzindiabetes behaftete Hunde grosse Mengen Leucin fütterte, dass kein Zucker entsteht.

Einen neuen Anstoss erhielt die Frage durch die Vermuthung von Emil Fischer, dass es möglicher Weise die Aminosäuren mit einer Kette von drei Kohlenstoffatomen seien, die zu den Kohlehydraten in verwandtschaftlicher Beziehung stehen. Ein constanter Bestandtheil des Eiweissmoleküles ist nun in der That das Alanin ($CH_3 \cdot CH \cdot NH_2 \cdot CO_2H$). C. Neuberg und Dr. L. Langstein[2]) unternahmen es desshalb, hungernde Kaninchen mit Alanin zu füttern.

Neuberg und Langstein berichten, dass bei ihren Versuchen am Hungerthier das „überraschende" Resultat einer Glykogenanhäufung von 1 bis 2 g in der Leber sich herausgestellt habe. „Das Glykogen, das in den Muskeln angehäuft war, kam nicht in „Rechnung." Wie man sieht, ist diese „Anhäufung" noch nicht so gross wie in dem Leucinversuch von Rudolf Cohn, bei dem „Anhäufungen" von 2,3 bis 4,6 g erzielt wurden, und trotzdem ist dieses nach Neuberg und Langstein mehr als „überraschende" Ergebniss durch Oscar Simon und Friedrich Kraus widerlegt. Was will denn eine Anhäufung von 1 bis 2 g Glykogen in der Leber besagen, von der man weiss, dass sie bis 19 % Glykogen enthalten kann, und dass die individuellen Schwankungen unter denselben Lebensbedingungen ganz ungeheuer gross sind. Da kann man sich nicht auf zwei Thiere stützen, weil der Zufall eine zu grosse Rolle spielt. Wie man solche Versuche in einer wissenschaftlichen Zeitschrift veröffentlichen kann, ist mir ganz unbegreiflich. Dazu kommt dann, dass weder das Gewicht der Thiere noch der Leber angegeben ist. Denn die erwachsenen gebräuchlichen Kaninchen haben ein Gewicht von ungefähr 1,5 bis 4 Kilo, so dass bei 3 % Lebergewicht die Leber ungefähr 45 bis 120 g wiegt. Wenn die Leber nur 45 g gewogen hätte, so würde sie 2,2 % bis 4,4 %, wenn sie 120 g gewogen hätte, 0,8 % Glykogen enthalten haben. Also eine Leber, die 0,8 bis 4,4 % Glykogen enthält, soll eine „Anhäufung" von Glykogen beweisen, sogar falls die Kaninchen grosse Thiere waren, eine Leber mit 0,8 % Glykogen, obwohl man weiss, dass die Leber 20 Mal so viel Glykogen enthalten kann. Controllversuche scheinen Neuberg und Langstein überhaupt

---

1) J. T. Halsey, Amer. Journ. of Phys. vol. 10 p. 229. — Phys. Centralbl. 1904 S. 251.

2) C. Neuberg und L. Langstein, Engelmann's Arch. 1903. Supplementband S. 514.

nicht gemacht zu haben, denn kein Wort ist die Rede von dem Glykogengehalt der Controllthiere. Das Glykogen des Gesammtkörpers ist auch nicht bestimmt worden. Es ist also die Mangelhaftigkeit dieses Versuches über die Maassen gross.

Friedrich Kraus, einer der eifrigsten Vertreter der Zuckerbildung aus Eiweiss, hat die Frage, ob aus Alanin im Thierkörper Glykogen entstehen kann, auf's Neue in Angriff genommen.

Zwei Gruppen Katzen wurden in gleicher Weise gefüttert, die eine Gruppe getödtet und der Glykogengehalt des ganzen Körpers bestimmt; die andere Gruppe erhielt keine Nahrung, aber Phloretin und an einigen Tagen Alanin oder Leucin. Folgende Tabelle zeigt nach Kraus die Ergebnisse:

100 g Thier enthalten Glykogen in Gramm. Das Glykogen ist in Traubenzucker umgerechnet.

Controllthiere getödtet beim Beginn der Versuchsreihen	Versuchsthiere für die Phloretin-Hungerversuche. Angegeben sind die im Harn ausgeschiedenen Zuckermengen + dem Restglykogen		
I. 0,2637 g	I. 0,5887 g	. . . . .	8 tägige Versuchsdauer
II. 0,3773 g	II. 1,2282 g	tägl. 5 g Alanin	6 „ „
III. 0,2414 g	III. 0,7724 g		5 „ „
IV. 0,4900 g	IV. 0,3272 g	tägl. 1 g Leucin	5 „ „
V. 0,1985 g	V. 0,4356 g	. . . . .	5 „ „

Wenn man die Alaninversuche (II und III) mit den übrigen vergleicht, so ergibt sich eine kleine Steigerung des Glykogengehaltes, die doch wahrscheinlich durch Zufall bedingt ist. Wäre es aber auch kein Zufall, so bleibt doch zu bedenken, dass von den Controllthieren nur das Glykogen, nicht die Gesammtmenge der Kohlehydrate bekannt ist, und dass der Zucker noch aus Glycerin oder Fett stammen könnte.

Beim Leucinversuch Rudolf Cohn's sind die Unterschiede noch viel grösser, und es ist doch nur Zufall:

Ohne Leucin . . 1,16 — 1,80 % } Leberglykogen.
Mit Leucin . . 4,60 — 2,3 — 2,1 — 2,8 % }

Obwohl nun Friedrich Kraus[1]) noch einen Alaninversuch an einer Katze angestellt, der, wie er selbst zugibt, ein negatives Ergebniss hatte, sucht er sich über die klaren negativen Leucinversuche durch eigenthümliche Betrachtungen hinwegzuhelfen. Friedrich Kraus bespricht seinen negativ ausgefallenen Alaninversuch

1) Friedrich Kraus, Berliner klin. Wochenschr. 1904 Nr. 1 S. 8.

also: „Das Resultat war in diesem letzteren Falle jedoch ein negatives. „Ohne das verschiedene Verhalten erklären zu können (vielleicht „rührt es davon her, dass ich das active, aus Seide herstellbare „Präparat nicht verwendete), halte ich doch das in den zwei früher „erwähnten Versuchen gewonnene Ergebniss für bedeutsam."

Dass also auch wohl bei den negativen Leucinversuchen nicht die richtige Modification zur Fütterung verwandt wurde, wird von Friedrich Kraus noch in besonders eingehender Weise folgendermaassen zu begründen gesucht:

„Jedenfalls lehren Versuche, dass es, biologisch und chemisch „betrachtet, nicht widersinnig ist, die zuckerbildende Componente „des Eiweiss, sei es unter normalen oder bloss unter pathologischen „Bedingungen, auch in der Reihe derjenigen zu den Aminosäuren ge„hörigen Spaltungsproducte zu suchen, welche selbst keine Kohle„hydratnatur besitzen. Den Ergebnissen solcher Versuche wohnt „eine grössere Wahrscheinlichkeit inne, weil sie Aufschluss gewähren „können nicht bloss über eventuelle chemische Vorstufen des ge„bildeten Zuckers, sondern auch darüber, wie sich die Zellen der „Organismen angepasst haben an eine bestimmte Länge der dar„gebotenen Kohlenstoffketten, sowie an die intime Gliederung der „dem Intermediärstoffwechsel verfallenden Moleküle, z. B. an deren „Enantiomorphie. So haben sich interessante Verschiedenheiten „herausgestellt in Bezug auf die Gährungsfähigkeit der einzelnen „Monosaccharide: die Eigenschaft der raschen Vergährbarkeit kommt „bloss den Triosen, Hexosen und Nonosen zu, den Pentosen z. B. „nicht. Aber unter den vielen gegenwärtig bekannten Hexosen sind „wiederum nicht alle vergährbar, es besteht ein wichtiger Unterschied „zwischen der *d*-Glykose und *d*-Fruktose und ihren optischen Anti„poden. Die Mikroorganismen wissen eben, sit venia verbo, wohl „zu unterscheiden zwischen enantiomorphen Configurationen. Dienen „sie uns doch auch zur Abscheidung von optisch activen Modificationen „aus racemischen solchen; Penicillium glaucum z. B. verschmäht „das Linkstartrat und vermehrt sich auf Kosten der Rechtsweinsäure. „Hinwiederum gibt es Zellen, z. B. die sekretorischen Nierenelemente „höherer Thiere, welche die racemische Form leichter ausscheiden „als jede ihrer Componenten. Wie Brion gezeigt, ist der Harn „nach Verabreichung von Traubensäure in der Regel inactiv, obwohl „die einzelnen Componenten nicht im gleichen Grade im Organismus „verschwinden. Wenn wir, immer in ähnlicher Weise stereophysio„logisch vorgehend, die Stoffwechselversuche auch mit den Aminosäuren „bei Diabetikern fortsetzen, werden wir vielleicht weiter kommen, „als wenn wir consequent bestrebt sind, Kohlehydrat von Kohle-

„hydrat herzuleiten und von nichts Anderem, wo doch der Begriff „Kohlehydrat verschiedenen Wandlungen unterworfen gewesen ist und „sein wird. Auch verliert es gerade so alles Räthselhafte, wenn zwar „Glycerin und Alanin, aber z. B. nicht Pentosen Glykogenbildner sind.“

Wir erkennen hiernach, wie man sich nach Friedrich Kraus das negative Ergebniss der Leucinversuche vom Standpunkt einer höheren Warte vorzustellen hat. Das gefütterte Leucin war eben in allen Fällen nicht die richtige Art oder Configuration des Leucins. Die thierischen Zellen „wissen eben“, wie Friedrich Kraus belehrend spricht, „wohl zu unterscheiden zwischen der richtigen „Configuration des Leucins und der unrichtigen, welche leider immer zufällig gefüttert worden ist. Eines nur hat Friedrich Kraus bei seinem Gedankenflug ausser Acht gelassen.

Es sollte doch durch den Beweis der Zuckerbildung aus Leucin die Zuckerbildung aus Eiweiss bewiesen werden. Also wird doch wohl im Caseïn, das viel Leucin enthalten soll, die richtige Configuration für die Zuckerbildung enthalten sein. Nun beweisen aber mit der grössten Sicherheit die umfassenden Fütterungsversuche von B. Schöndorff, dass bei Fröschen aus Caseïn auch nicht die Spur von Kohlehydrat im Thierkörper entsteht. Blumenthal und Wohlgemuth haben diese Thatsache bestätigt. Hier handelt es sich um Kaltblüter, was ich nicht für wesentlich halte. Aber es liegen Versuche an Warmblütern von E. Külz und Anderen vor, bei denen nach Caseïnfütterung keine Glykogenbildung nachgewiesen werden konnte. Ich[1]) habe alle systematischen Fütterungsversuche mit Eiweiss in meiner früheren Monographie des Glykogenes auf das eingehendste bearbeitet und bewiesen, dass nirgends von einer Glykogenbildung die Rede sein konnte. In dem gefütterten Eiweiss mussten doch die echten Configurationen der Aminosäuren sein. Es ist also gewiss, die Aminosäuren erzeugen keinen Zucker.

Die Forscher, deren Versuche ich soeben besprochen habe, gelangten zu der Vorstellung, dass die Aminosäuren desamidirt werden müssten, um in Zucker übergehen zu können. Dann würde der Zucker aus Fettsäuren oder Oxyfettsäuren entstehen. Es würde aus Leucin Capronsäure, aus Alanin Propionsäure hervorgehen. Man müsste also fragen, wie es denn mit der Zuckerbildung steht, wenn man statt Leucin die Capronsäure, statt Alanin die Propionsäure füttert. Diese und analoge Versuche sind bereits 1903 von Dr. Leo Schwarz ausgeführt.

Wenn ich aus der wichtigen Arbeit das Wesentliche, was hier

1) E. Pflüger, Pflüger's Arch. Bd. 96. S 227. 1903.

in Betracht kommt, hervorhebe, so handelt es sich um den Nachweis von Stoffen, welche bei Verfütterung von Fettsäure an Diabetiker in den Harn übergehen. Es ist hierbei kaum ein Zweifel möglich, dass die Fettsäuren die Muttersubstanzen dieser Stoffe sind.

Das wichtigste Ergebniss liegt in dem Nachweise, dass die in der Nahrung der Diabetiker zugeführten Fettsäuren als „Acetonkörper" im Harn wieder erscheinen. Geelmuyden[1]) hat die zusammengehörige Gruppe der Oxybuttersäure, der Acetessigsäure und des Acetons als „Acetonkörper" zu bezeichnen vorgeschlagen. Es hat sich nun durch die Untersuchungen von Weintraud[2]), Rosenfeld[3]), Hirschfeld[4]) und Geelmuyden[5]) herausgestellt, dass das Erscheinen der Acetonkörper im Harn wesentlich herabgesetzt, ja beseitigt wird, wenn neben den Fettsäuren viel Kohlehydrate oder auch viel Eiweiss als Nahrung gereicht wird. Das ist die Bedingung, welche den Fettstoffwechsel herabsetzt. In Uebereinstimmung hiermit ist, dass bei Entziehung der Kohlehydrate und des Eiweisses die Fütterung von Fettsäuren sogar beim Gesunden die Ausscheidung der Acetonkörper im Harne zur Folge hat. Dies zeigt, dass die Fettsäuren die Muttersubstanz der Acetonkörper sind. Ihre reichliche Entstehung setzt voraus, dass der Stoffwechsel sich vorzugsweise auf Kosten von Fett vollzieht.

Wie durch die Untersuchungen von Leo Schwarz bewiesen worden ist, sind es wesentlich die Fettsäuren von niederem Molekulargewicht, welche als Muttersubstanzen der Acetonkörper zu betrachten sind, nämlich: Capronsäure, in hervorragender Weise die Valeriansäure und die Buttersäure; nicht die Propionsäure[6]). Die Fettsäuren von hohem Molekulargewicht, wie die Stearinsäure, Palmitinsäure, Oelsäure, wirken so schwach, dass es lange zweifelhaft war, ob sie überhaupt zu der Acetongruppe in einer Beziehung stehen. Nach den neuen Untersuchungen von Leo Schwarz scheint es aber, als ob sie doch unter Umständen einen geringen Einfluss ausüben.

Die Mechanik der Verwandlung der Fettsäure in Acetonkörper ist von dem höchsten Interesse, wesshalb ich für einen Augenblick darauf eingehe.

---

1) Geelmuyden, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 23 S. 431. 1897.
2) Weintraud, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 34 S. 169.
3) Rosenfeld, Centralbl. f. innere Med. 1895 Nr. 51.
4) Hirschfeld, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28 S. 176. 1895.
5) Geelmuyden, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 23 S. 473. 1897.
6) Leo Schwarz, a. a. O. S. 252.

$$\begin{array}{cccccccccccccccccc}
 & & H & & H & & H & & O & & H & & H & & H & & O & \\
 & & | & & | & & | & & \| & & | & & | & & | & & \| & \\
H & — & C & — & C & — & C & — & C & —OH + O = H— & C & — & C & — & C & — & C & —OH \\
 & & | & & | & & | & & & & | & & | & & | & & & \\
 & & H & & H & & H & & & & H & & | & & H & & & \\
 & & & & & & & & & & & & O & & & & & \\
 & & & & & & & & & & & & H & & & & &
\end{array}$$

Buttersäure $\qquad\qquad$ β-Oxybuttersäure.

Hier haben wir den werthvollen Beweis, dass der thierische Stoffwechsel auch ein zur aliphatischen Reihe gehöriges Alkyl hydroxyliren kann. Ich hatte ja bereits den gleichen Vorgang an einem aromatischen Kohlenwasserstoff: die Ueberführung des Phenols in Brenzkatechin erwähnt. Ich bin der Ansicht, dass die von mir angenommene Mechanik der chemischen Reaction auch hier angenommen werden darf. Dadurch ist eine festere Basis für die Vorstellung der Verwandlung der höheren Fettsäuren in Zucker gegeben.

Der Uebergang der β-Oxybuttersäure in Acetessigsäure

$$\begin{array}{cccccccccccccccccc}
 & & H & & H & & H & & O & & H & & O & & H & & O & \\
 & & | & & | & & | & & \| & & | & & \| & & | & & \| & \\
H & — & C & — & C & — & C & — & C & —OH + O = H— & C & — & C & — & C & — & C & —OH + OH_2 \\
 & & & & | & & | & & & & | & & & & | & & & \\
 & & H & & O & & H & & & & H & & & & H & & & \\
 & & & & H & & & & & & & & & & & & &
\end{array}$$

β-Oxybuttersäure $\qquad\qquad$ Acetessigsäure

vollzieht sich wesentlich, wie es bei der Oxydation des Glycerins zu Glycerinketon geschieht.

Der Uebergang der Acetessigsäure in Aceton ist durch eine Abspaltung von CO_2 bedingt:

$$\begin{array}{cccccccccccccccc}
 & & H & & O & & H & & O & & H & & O & & H & \\
 & & | & & \| & & \| & & \| & & | & & \| & & | & \\
H & — & C & — & C & — & C & — & C & —OH = H— & C & — & C & — & C & —H + CO_2 \\
 & & | & & & & | & & & & | & & & & | & \\
 & & H & & & & H & & & & H & & & & H &
\end{array}$$

Acetessigsäure $\quad = \quad$ Aceton $\quad + CO_2$

Es ist ein Vorgang ganz ähnlich wie bei dem Abbau des Thyrosins im Darme: aus der Hydroparacumarsäure entsteht das Paraethylphenol, aus der Oxyphenylessigsäure das Parakresol, aus der Paraoxybenzoësäure das Phenol.

Ich habe mir nun die Protokolle von Leo Schwarz genau angesehen. Da ist nirgends die Spur einer Vermehrung des Harnzuckers nach Einnahme der genannten Fettsäuren zu bemerken.

Das Ergebniss bei Fütterung von Propionsäure an einem schweren Diabetiker war:

Beobachtungstag	Zulage	Zucker in g
I	—	98
II	100 g Oelsäure	86
III	30 g propionsaures Natron	101

Die allerdings vorhandene kleine Steigerung der Zuckerausscheidung fällt in die Breite der Beobachtungsfehler. Nur die Acetonkörper sind also in oft sehr bedeutender Menge vermehrt und bezeugen, dass an eine Entstehung von Zucker aus den niederen Fettsäuren nicht zu denken ist. Ich war ja schon oben zu dieser Anschauung gelangt, der zu Folge nur Kohlenstoffketten zu Zucker verarbeitet werden, die wenigstens 6 oder 7 Methylengruppen enthalten. Jetzt ist hier allerdings an die Caseïnsäure von Skraup und an die Diaminotrioxydodecansäure von E. Fischer und E. Abderhalden zu denken.

Meine Darstellung über die Zuckerbildung aus Fett führt uns eine chemische Reaction vor, welche, in immer nahezu derselben Weise verlaufend, die Entstehung grosser Zuckermengen aus Fett begreiflich macht. Die Hypothese der Zuckerbildung aus Eiweiss muss die Annahme zulassen, dass die allerverschiedenartigsten Atomcomplexe vom Organismus in Zucker umgeprägt werden können. Die Hypothese der Zuckerbildung aus Eiweiss steht im Widerspruch mit allen guten experimentellen Thatsachen, welche bezeugen, dass Eiweiss sich niemals im lebendigen Körper in Kohlehydrat verwandeln kann. Darum ziehe ich, wenn es erwiesen ist, dass die präformirten Kohlehydrate zur Erklärung der diabetischen Zuckerausscheidung nicht genügen, die Annahme der Zuckerbildung aus Fett unbedingt vor.

Es ist gerecht, nochmals hervorzuheben, dass Theodor Rumpf[1]) auf Grund seiner wichtigen Versuche über Phloridzindiabetes bereits die hierbei ausgeschiedenen grossen Zuckermengen aus Fett und nicht aus Eiweiss abgeleitet hat.

Einen Einwand möchte ich endlich noch besprechen, den Mancher daraus ableiten könnte, dass nach den Versuchen von Leo Schwarz die Zufuhr von Fettstoffen beim Diabetiker allerdings zu einer Oxydation und Verarbeitung derselben führt, obwohl ich oben hervorhob,

1) Dr. Hartogh und O. Schumm, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 45 S. 11.

dass das Nahrungsfett keine Steigerung der Oxydationsprocesse bedingt und unangegriffen bleibt. Man muss bedenken, dass die von Leo Schwarz gereichten Fettstoffe eben kein Fett sind, sondern nur Oxydations- und Spaltungsproducte wie auch das Glycerin. Wie das Glycerin sind auch diese oxydirbar, die Fette aber nicht. Es ist hierbei von grossem Gewicht, dass die höheren mit der Nahrung zugeführten Fettsäuren, die ja den Hauptbestandtheil der Fette bilden, auch beim Diabetiker sich nach Leo Schwarz kaum am Stoffwechsel betheiligen.

Wenn sie das dennoch in geringem Grade thun, so hat man zu bedenken, dass die Nichtoxydirbarkeit des mit der Nahrung zugeführten Fettes nicht strictissimo sensu zu nehmen ist. Denn Carl Voit hat den Beweis geliefert, dass das neben Eiweiss in der Nahrung zugeführte Fett eine geringe Ersparniss an Eiweiss bedingt.

Diese Thatsache ist merkwürdig genug. Wenn das Fett im normalen Lauf des Stoffwechsels von seinen Lagerstätten durch das Blut nach den Organen abströmt, wo es weiter verarbeitet werden soll, so lässt sich denken, dass die unendlich feine Emulsion des resorbirten Nahrungsfettes den nach den Werkstätten der Verarbeitung gerichteten Fettstrom ein wenig anschwellt und so eine geringe Steigerung der Oxydation des Fettes bedingt.

Hierdurch glaube ich das besprochene Bedenken beseitigt zu haben.

Auf dem Gebiet des Kohlehydratstoffwechsels gibt es keine Thatsache, welche die Bildung von Zucker aus Fettsäuren niederen Molekulargewichts beweist.

Bewiesen ist allerdings von G. Embden und Salomon die Steigerung der Zuckerausscheidung durch Aminosäuren niederen Molekulargewichtes bei pankreaslosen Hunden. Dass hierin kein Beweis liegt für die Aminosäuren als Zuckerquelle, habe ich bereits erörtert.

Ich könnte den Spiess auch umdrehen. Ich habe gezeigt, dass die Zuckerbildung aus Fett als eine oxydative Spaltung, ein Abbau aufzufassen ist, bei dem nur die hochmolekularen, im Eiweiss nicht vorkommenden Fettsäuren in Betracht kommen. Jedenfalls darf man sagen, dass diejenigen, welche die aus dem Eiweiss stammenden Fettsäuren als Zuckerquelle ansprechen, die aus dem Fett selbst stammenden homologen Fettsäuren grundsätzlich als zur Zuckerbildung gleichberechtigt auch anerkennen müssten. Man kann erwidern, dass es sich beim Eiweiss wohl nicht um die eigentlichen Fettsäuren, als vielmehr um die Oxyfettsäuren handele, worauf ich entgegne, dass durch Rumpf's bereits erwähnte Versuche die

Entstehung von Oxybuttersäure aus Buttersäure beobachtet worden ist. Ausserdem wird ja heute allgemein die Oxybuttersäure aus den Fetten abgeleitet, die durch den Organismus vollzogene Hydroxylirung der aliphatischen Kohlenwasserstoffe zugegeben[1]).

Es scheint mir aber doch beachtenswerth, dass meine Hypothese der Zuckerbildung aus Fett nicht bloss die Entstehung des Zuckers erklärt, sondern auch die ganze Gruppe der Acetonkörper als nothwendige Folge darstellt. —

Von grossem Gewicht ist, dass allgemein auch nach den neueren Untersuchungen Acetonkörper auftreten, sobald der Fettstoffwechsel auf ausserordentliche Höhe gesteigert wird, selbst dann, wenn es sich gar nicht um Diabetes handelt. Beim Pankreasdiabetes handelt es sich thatsächlich um den intensivsten Abbau des Fettes, der jemals beobachtet werden kann.

Wenn im Diabetes der Harn eine grössere Zahl abnormer Substanzen enthält und es feststeht, dass die meisten derselben aus dem Fette abzuleiten sind, so wird es doch sehr wahrscheinlich, dass der gleichzeitig auftretende Zucker demselben chemischen Process seinen Ursprung verdankt. Das ist zwar kein Beweis, scheint mir aber doch von grossem Gewichte. Und wenn der Zucker aus dem Eiweiss und nicht aus dem Fett, die Acetonkörper aus den Fetten und nicht aus dem Eiweiss entstehen, so ist nicht abzusehen, warum der massenhaft auftretende Zucker nicht seine bekannte hemmende Wirkung auf die Acetonkörperbildung ausübt. Im Gegentheil pflegt ja mit wachsender Zuckerbildung auch die der Acetonkörper zuzunehmen. Das ist selbstverständlich, wenn das Fett die Zuckerquelle ist. In den neuesten, bereits citirten Arbeiten von G. Satta ist durch gute Versuche wiederum festgestellt, dass die Kohlehydratnahrung die Ausscheidung der Acetonkörper herabsetzt. Zu diesen „hemmenden" Substanzen rechnet er auch andere, in deren Molekül ein alkoholisches Hydroxyl vorkommt, das an aliphatischen Kohlenstoff gebunden ist und die wesentlich „hemmende" Gruppe nach seiner Ansicht darstellen soll. Satta hat zu viel Gewicht auf kleine, in den Beobachtungsfehlern liegende Unterschiede gelegt. Denn das Eiweiss ist, wie bekannt, ja auch befähigt, die Ausscheidung der Acetonkörper herabzusetzen, obwohl in ihm kein alkoholisches Hydroxyl nachgewiesen ist, wobei ich auch an das Serin denke. Die richtige Erklärung liegt wohl darin, dass die „hemmenden" Stoffe leicht oxydabel sind und desshalb die Oxydation der Fette herabsetzen.

---

1) G. Satta, Zeitschrift f. d. ges. Biochemie Bd. 6 S. 24 u. 376. 1904 u. 1905.

Gegen das Fett als Quelle des Zuckers könnte noch Folgendes aufgestellt werden. Ich habe einen Hund, welcher schon längere Zeit am Sandmeyer'schen Diabetes litt und dessen Zuckerausscheidung nicht mehr aus dem Kohlehydratbestand des Körpers erklärbar war, eine Reihe von Monaten mit fett- und kohlehydratfreiem Eiweiss ernährt und gefunden, dass während eines sehr langen Zeitraumes die Ausscheidung des Zuckers der des Stickstoffs streng proportional war und $\frac{D}{N} = 2{,}2$ blieb. Nimmt man das Eiweiss als Zuckerquelle an, so lässt sich die chemische Mechanik der Zuckerbildung genau so wie aus den Aminosäuren (z. B. Glykokoll) erklären:

$$NH_2 - \underset{\displaystyle CO_2H}{\overset{\displaystyle H}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}} - H + OH_2 + O = NH_3 + HO - \overset{|}{\underset{|}{C}} - H + CO_2 + OH_2.$$

Durch Desamidirung, begleitet von Oxydation und Hydrolyse, entsteht auf 1 Atom Stickstoff 1 Molekül einfachstes Kohlehydrat:

$$\frac{HCOH}{N} = \frac{30}{14} = 2{,}15 = \frac{D}{N}.$$

Stellt man sich nun vor, dass beim Pankreas-Diabetes das Eiweiss in Folge Oxydation und Hydrolyse trotz der sehr verschiedenen Bindung der N- und C-Atome allen N in der Form $NH_2 - \overset{|}{\underset{|}{C}} - H$ liefert, so hat man $\frac{D}{N} = 2{,}15$. Gleichwohl beweist diese verblüffende Congruenz Nichts für das Eiweiss, wenn man voraussetzt, dass bei der Oxydation des Eiweisses im Pankreas-Diabetes jedes Stickstoffatom in statu nascendi ein Sauerstoffatom auf die Methylengruppe CH_2 der Fette zu übertragen hat, um sie in COH_2 überzuführen. Dann wächst die Zuckermenge stets proportional dem Eiweissstoffwechsel, und es wird $\frac{D}{N} = 2{,}15$. —

Friedrich Kraus hat ferner noch eine Betrachtung gegen die Zuckerbildung aus Fett in das Feld geführt. Er sagt[1]): „Bei „Menschen, welche an Diabetes der schweren Form leiden, wird aber „häufig der Fettbestand des Körpers ein so geringer, dass, wenn „dieselben trotzdem bei ausschliesslicher Eiweisskost fortgesetzt reich„liche Zuckermengen verlieren, die Annahme der Entstehung aus „Eiweiss unmittelbar eine gewisse Wahrscheinlichkeit gewinnt.

1) Friedrich Kraus, Berl. klin. Wochenschr. 1904 S. 8.

„Auch wir endlich sind ja im Stande, den Werth einer ohne unser „Zuthun gestalteten, einfach als complexe Wirklichkeit beobachteten „Naturerscheinung gegen denjenigen einer experimentellen Beweis„führung abzuschätzen.“ Ich will nun zeigen, dass diese Abschätzung Friedrich Kraus zu falschen Schlüssen verleitet hat.

Folgende Tabelle gibt die Fettgehalte magerster Hunde.

Beobachter	Körpergewicht in g	Procentige Abnahme des Körpergewichts	Fettmenge	
			absolut in g	procentig
Hofmann[1] . . .	4 980	47,5	39	0,8
Kumagava[2] . .	7 350	36,36	145,5	1,9
N. Schulz[3] . .	25 200	—	1408,0	5,8
Pfeiffer[4] . . .	—	—	—	9,4
N. Schulz[3] . .	23 300	44,0	226,0	1,0
B. Schöndorff[5] .	25 000	45,6	253,9	1,8

G. Rosenfeld[6], einer der besten Kenner auf diesem Gebiete sagt: „Denn Hunde, welche mager aussehen und sich beim Betasten „auch so anfühlen, sind doch mitunter fetter, als man sich vor„stellt.“ — „Es existirt ein fettfreies Thier ebensowenig wie ein „kohlehydratfreies Thier oder ein eiweissfreies: man kann den Hund „nur zu einer bedeutenden Fettarmuth herunterbringen und somit „wird immer mit einem gewissen Rückstand an Hundefett, sei es „auch einem minimalen, in den Depots zu rechnen sein.“

In strengster Weise werden aber die Anschauungen von Friedrich Kraus gerade durch die an Diabetes längst nachgewiesenen Thatsachen widerlegt, die ihm offenbar unbekannt geblieben sind. So berichtete schon W. Sandmeyer, dass die am Pankreas-Diabetes nach Partialexstirpation erkrankten Hunde allmählich zu Skeletten abmagern, wie man sie sonst niemals zu sehen Gelegenheit hat. Trotzdem enthalten diese Thiere noch Fettmengen, wie folgende Tabelle aus Sandmeyer darlegt:

1) Hofmann, Zeitschr. f. Biol. Bd. 8 S. 165. 1872.

2) Kumagava, Mittheilungen med. Fac. Tokio Bd. 3 Nr. 1. 1895.

3) F. N. Schulz, Pflüger's Arch. Bd. 66 S. 148. 1897.

4) L. Pfeiffer, Ztschr. f. Biol. Bd. 23 S. 358. 1887.

5) B. Schöndorff, Pflüger's Arch. Bd. 67 S. 438. 1897.

6) Georg Rosenfeld, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 36 S. 237. 1899.

	Fettgehalt der frischen Leber in %	Fettgehalt der frischen Schenkelmuskeln in %	Fettgehalt der frischen Nackenmuskeln in %
Hund I	2,361	0,539	0,425
Hund II	3,019	0,673	

In diesem Punkte muss ich die Angaben Sandmeyer's bestätigen und gebe folgende von mir an den durch Diabetes zu Skeletten abgemagerten Hunden erhaltenen Werthe:

	Fettgehalt in % der frischen		.Knochen	Fettgehalt der Trockensubstanz in %
	Leber	Muskeln		
Hund I (10)	2,688	1,19	1,38 g Rohfett in den Tibiae und Ossa cruris	Leber 11,20 Muskel 6,08
Hund II (11)	1,711 und 4,619 g in der ganzen Leber	0,385 und 6,545 g ungefähr in den gesammten Muskeln	5,755 g Rohfett in dem ganzen Skelett	
Hund III (16)	1,638	0,661		Leber 7,079 Muskel 3,860

Nun muss man bedenken, dass diese Fettanalysen sich auf den am Diabetes gestorbenen Hund beziehen, der also, während er noch lebte, trotz seines herabgekommenen Aussehens viel mehr Fett beherbergte.

Zur Erklärung der Täuschung von Friedrich Kraus möchte ich noch darauf hinweisen, dass schon in der ersten Woche nach Totalexstirpation des Pankreas die Hunde durch Hervortreten der Rippen, Darmschaufeln, Dornfortsätze der Wirbelsäule einen ganz auffallenden Schwund des Fettpolsters der Haut zeigen. Solch' schnelles Verfallen zum Skelett sieht man bei normalen Hunden erst, nachdem sie viele Wochen keine Nahrung mehr erhalten haben. Beim diabetischen Thier erklärt sich die Erscheinung durch die mit Sicherheit nachgewiesene, gleich in den ersten Tagen nach der Operation sich vollziehende Einwanderung des Fettes in die Leber, die ja dann einen ungeheuren Fettklumpen darstellt. Friedrich Kraus urtheilte nach dem äusseren Anschein, ohne zu bedenken, dass, wenn unter der Haut fast keine Spur von Fett mehr zu finden,

die Leber noch reichlich damit versehen ist. — Ich kann aber nicht leugnen, dass es mir schien, als genüge die Erklärung für den schnellen scheinbaren Verfall zum Skelett nicht ganz. Es schien mir, als ob hier noch eine Entleerung von Gewebssaft aus den Bindesubstanzen mit im Spiele sei, so dass die Schrumpfung des Körpers einen Zustand darstellt, der das Entgegengesetzte der wassersüchtigen Schwellung ist. — Das ist trotzdem verträglich mit dem hohen Wassergehalt der Gewebe.

Hiermit wäre der von Friedrich Kraus gegen das Fett als Zuckerquelle geltend gemachte Grund widerlegt.

Was endlich zu Gunsten des Eiweisses als Zuckerquelle auf Grund des niedrigen Werthes des respiratorischen Quotienten vorgebracht worden ist, habe ich[1]) bereits in einer früheren Abhandlung widerlegt, indem ich zugleich hervorhob, dass vielleicht alles Fett erst vollständig oxydirt werde, nachdem es in Zucker übergeführt ist. Es ist selbstverstädlich, dass der respiratorische Quotient nicht bloss sinken muss, wenn dass Eiweiss, sondern auch, wenn das Fett durch Sauerstoffabsorption in Zucker übergeführt wird, der den Körper durch den Harn verlässt, vorausgesetzt, dafs der Zucker nicht aus der Aminogruppe des Eiweiss hervorgeht.

Nachdem ich die theoretische Seite der Frage behandelt habe, gehe ich zur Beurtheilung der Untersuchungen über, durch welche der unmittelbare Uebergang von Fett in Zucker bewiesen werden sollte.

In erster Linie sind die mit überlebendem Leberbrei angestellten Versuche zu besprechen.

J. Seegen[2]) leitete sechs Stunden lang atmosphärische Luft durch frischen, mit Blut und Fett (oder Fettsäure, Seife, Glycerin) gemengten Leberbrei und fand regelmässig in vielen Versuchen eine sehr erhebliche Vermehrung des Zuckers beim Vergleich mit der Controllprobe. Diese bestand aus demselben Gemisch, das natürlich keine Fettstoffe enthielt und sonst ebenso behandelt wurde. Seegen behauptet auch, dass er nicht bloss die Zunahme der Glykose, sondern auch die der gesammten Kohlehydrate (also mit Berücksichtigung des Glykogenes) nach Fettzusatz beobachtet habe.

Seegen's Versuch ist von J. Weiss[3]) im Laboratorium von G. v. Bunge glatt bestätigt worden, wobei er einen werthvollen

1) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 103 S. 32. 1904.
2) J. Seegen, Pflüger's Arch. Bd. 39 S. 137 u. 138. 1886.
3) J. Weiss, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 24 S. 542. 1898.

Controllversuch hinzufügte: „Blut allein und Serum allein, ohne Zu-„gabe von Leber, in derselben Weise mit Luft durchströmt, ergaben „vollständig gleichen Zuckergehalt, mit oder ohne Zusatz von Oel.“

Diese Versuchsanordnungen lassen nur zwei sehr wesentliche Umstände ausser acht. Beim Durchleiten von Luft durch den Leberbrei entsteht fortwährend Zucker aus Glykogen, und es fragt sich, ob der Zusatz der Fettemulsion nicht die Invertirung des Glykogenes irgendwie begünstigt. Seegen hat diesen Einwand nicht dadurch beseitigt, dass er auch die Vermehrung der gesammten Kohlehydrate durch Fettzusatz erzielt zu haben behauptet[1]). Da er zur Gewinnung des gesammten Glykogenes nur die Extraction mit siedendem Wasser benutzte, so hat er eben nicht die gesammten Kohlehydrate bestimmt. Es ist bemerkenswerth, dass J. Seegen[2]) in seinem vier Jahre später erschienenen Buch über die Zuckerbildung diese die Gesammtkohlehydrate betreffenden Versuche mit Stillschweigen übergeht.

Ein anderer Punkt, der bisher ausser acht gelassen wurde, besteht in der Glykolyse, d. h. der fortwährenden Zerstörung des Zuckers in derartigen Gemischen, wie sie angewandt worden sind. Es müsste nachgewiesen werden, ob die zugesetzte Fettemulsion nicht etwa die Zerstörung des Zuckers herabsetzt. Wer die Arbeiten von O. Cohnheim[3]) und R. Hirsch[4]) über Glykolyse und deren Kritik durch G. Embden[5]) und R. Claus gelesen hat, wird die grundsätzliche Bedeutung meines Einwandes zugeben.

Die Versuche von J. Seegen und J. Weiss sind in neuerer Zeit von E. Abderhalden[6]) und P. Rona wiederholt, aber nicht bestätigt worden. Sie[7]) haben aber anerkannt, dass der negative Ausfall ihrer Versuche „natürlich keine Rückschlüsse auf die Vor-„gänge im lebendigen Organismus zulässt“.

Endlich hat Dr. A. Hesse[8]) noch Seegen's Versuche mit Fettsäuren und Glycerin wiederholt. Die Geringfügigkeit der Diffe-

1) J. Seegen, Pflüger's Arch. Bd. 39 S. 139.

2) J. Seegen, Die Zuckerbildung im Thierkörper S. 151. Berlin 1890.

3) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 39 S. 336. 1903.

4) R. Hirsch, Beiträge zur chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 4 S. 530. 1903.

5) G. Embden und R. Claus, Zeitschr. f. d. ges. Biochemie Bd. 6 S. 215 und 343. 1905.

6) E. Abderhalden und P. Rona, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 41 S. 303. 1904.

7) E. Abderhalden und P. Rona, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 41 S. 530. 1904.

8) A. Hesse, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie. Bd. 1, Sonderabdr. S. 1—4.

renzen in seinen fünf Versuchen glaubt er in den Fehlergrenzen liegend bezeichnen zu müssen.

Eine ganz besondere Verwicklung erwächst noch aus der neuen Beobachtung von Hildesheim und Leathes[1]), dass beim längeren Durchleiten von Luft durch Leberbrei aus Glykogen Fett gebildet werden soll. In solchen Gemischen wären also mehrere in entgegengesetztem Sinne verlaufende Processe zu beachten.

Der grösste Mangel aller derartigen Versuche liegt aber in der Voraussetzung, dass die nach dem Tod in Brei verwandelte Leber noch eine Reihe von Stunden synthetische Lebensarbeit verrichten soll. Wie wenig man hier erwarten kann, zeigen die Versuche von Karl Grube[2]), dem es gelungen ist, eine Vermehrung des Glykogenes in der Leber dadurch zu erzielen, dass er nach dem Tode mit Zucker versetztes Blut durch dieses Organ leitete. So schnell wie möglich nach dem Tode der Katze oder des Hundes wurde von einem Aste der Pfortader die Durchblutung der Leber in das Werk gesetzt, also unter Bedingungen, welche den mit Leberbrei gegebenen sehr erheblich überlegen sind. Gleichwohl erzielte Karl Grube bei der Hundeleber nur Unterschiede, welche sich wenig über die Beobachtungsfehler erheben. Günstiger waren die mit der Katzenleber erzielten Ergebnisse.

Es bleibt endlich zu beachten, dass die Umprägung des Fettes in Zucker vielleicht nicht in der Leber allein, sondern auch noch in den Muskeln und anderen Orten sich vollzieht, sowie dass möglicher Weise eine Innervation im Spiele ist, da es sich um einen oxydativen Zerfall des Fettes handelt.

Von grösserer Bedeutung sind die Untersuchungen, durch welche die im thierischen Körper sich vollziehende Verwandlung des einen Bestandtheiles der Fette, des Glycerins, in Kohlehydrat sehr wahrscheinlich gemacht worden ist. Bereits bei der Erörterung des Ursprungs des Glykogenes aus Kohlehydraten habe ich die hier in Betracht kommenden Arbeiten behandelt, welche die Annahme gestatten, dass die Einfuhr von Glycerin die Menge des Leberglykogenes steigert.

In allen diesen Fällen handelt es sich aber meistens um kleine

---

1) O. Hildesheim und J. B. Leathes, Journ. of Physiol. vol. 31 p. 1. 1904.

2) Karl Grube, Journ. of Physiol. vol. 29 p. 276. 1903. — T. G. Brodie, ebendaselbst S. 266. 1903. — Karl Grube, Pflüger's Arch. Bd. 107 S. 483. 1905.

Beträge. Erst M. Cremer[1]) ist es gelungen, ausserordentlich grosse Vermehrung der Zuckerausscheidung im Phloridzindiabetes zu veranlassen. Der Versuch dauerte $5^1/_3$ Tage, und das mittlere tägliche Plus an Zucker betrug 50 g. Der Hund hatte also im Ganzen 265 g Zucker mehr abgesondert. Weil der Hund beim Beginn des Versuches nach Schöndorff aus dem Glykogenvorrath seines Körpers 758 g Zucker liefern konnte und vor Beginn des eigentlichen Versuches nur 2 Tage gehungert hatte, ist es sehr wohl möglich, dass der mehr ausgeschiedene Zucker nur aus dem ursprünglichen Restglykogen des Körpers stammt, welches ja um fast das Dreifache das Plus an Zucker übertrifft. Nun hat aber M. Cremer den Hund während des Versuches ausserdem noch mit Fleisch gefüttert, dessen Gewicht nicht angegeben ist. Wenn der Hund von 18,5 kg auch nur 1 kg Pferdefleisch täglich erhielt, wurden ihm hiermit täglich ungefähr 20 g Glykogen zugeführt. — Der Quotient $\frac{D}{N}$ stieg zuletzt bis über 8. —

Es ist einleuchtend, dass Cremer irrt, wenn er den Beweis geliefert zu haben glaubt, dass „das Glycerin ein echter Dextrose- resp. Glykogenbildner“ sei.

M. Cremer hat einen ausführlichen Bericht über die soeben besprochene Arbeit in Aussicht gestellt. Ich habe umsonst in der bis jetzt erschienenen physiologischen Literatur danach gesucht.

Der wichtigste Versuch, der in der ganzen Literatur vorkommt, ist Lüthje's Versuch IV, weil eine so ungeheure Zuckerausscheidung nach Einnahme von Glycerin noch niemals beobachtet worden ist.

Ich gebe den Versuch IV[2]) hier wörtlich wieder:

„Versuch IV. Grosser, magerer Schäferhund. Anfangs- „gewicht 15 200 g; hungert seit Donnerstag, den 28. Januar 1904, „wird am 30. Januar operirt (Totalexstirpation)[3]). Der Hund be- „kommt zunächst nichts zu fressen. Der Urin wurde nicht kathe- „terisirt, da die Hündin bei Druck auf die Blase stets dieselbe „entleerte, so dass annähernd genaue Tagesquanten erhalten „wurden.“

Die Ausscheidungsverhältnisse zeigt folgende Tabelle:

---

1) M. Cremer, Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morphologie und Physiologie in München vom 27. Mai 1902.

2) H. Lüthje, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 80 S. 101.

3) Durch Herrn Prof. Küttner.

Tabelle.

Datum Februar 1904	Nahrung	Urin und Verdünnung	Zucker in g	Stickstoff in g	Acetessigsäure	L.-Dreh. nach Vergährung	Körpergewicht in kg	Bemerkungen
bis 1. Februar Abends	0	680/1000	16,00	20,16	0	0		Anfangsgew. 15,2 kg
bis 3. Februar Nachm. 5½ Uhr	0	460/1000	5,00	9,74	0	0		Aceton 0
bis 5. Februar Mittags 11 Uhr	0	520/1000	1,50	7,39	0	0		Aceton 0
bis 6. Februar Nachm. 4 Uhr	0	420/600	0	3,14	0	0	14,500	
bis 7. Februar Nachm. 5 Uhr	100 g Nutrose + Wasser	1190/2000	24,00	14,56	0	0		
bis 8. Februar Nachm. 5½ Uhr	150 g Nutrose + Wasser	1450/2100	35,70	18,11	0	0		
bis 9. Februar Nachm. 5 Uhr	500 ccm Serum	150/500	3,50	4,40	0	0		Aceton 0 Serum III
bis 10. Februar Nachm. 5 Uhr	500 ccm Serum	300/700	0	5,10	0	0		Serum III
bis 11. Februar Nachm. 4½ Uhr	500 ccm Serum + **60 ccm Glycerin**	1350/1500	**6,00**	5,30	0	0	13,000	Serum III
bis 12. Februar Nachm. 4½ Uhr	500 ccm Serum + **80 ccm Glycerin**	1650/2000	**39,00**	6,60	0	0		Serum III

bis 13. Februar Nachm. $4^{1}/_{2}$ Uhr	500 ccm Serum + **100 ccm Glycerin**	2150 / 2300	**41,40**	6,00	0	0		Serum IV Kein Aceton
bis 14. Februar Nachm. $4^{1}/_{2}$ Uhr	500 ccm Serum + **100 ccm Glycerin**	2400 / 2500	**57,50**	6,73	0	0		Serum IV
bis 15. Februar Nachm. $4^{1}/_{2}$ Uhr	850 ccm Serum + **170 ccm Glycerin**	3750 / 3800	**89,30**	11,28	0	0		Serum VI
bis 16. Februar Nachm. $4^{1}/_{2}$ Uhr	1000 ccm Serum + **250 ccm Glycerin**	5180 / 5200	**114,40**	7,85	0	0	12,500	Serum VI
bis 17. Februar Nachm. $4^{1}/_{2}$ Uhr	1000 ccm Serum + **300 ccm Glycerin**	5890 / 5900	**141,60**	10,56	0	0		Serum VI Kein Aceton
bis 18. Februar Nachm. $4^{1}/_{2}$ Uhr	1200 ccm Serum + **360 ccm Glycerin**	6900	**158,70**	12,35	0	0		Serum VI
bis 19. Februar Nachm. $4^{1}/_{2}$ Uhr	1000 ccm Serum + **320 ccm Glycerin**	6050 / 6100	**134,20**	9,88	0	0		Kein Aceton
bis 20. Februar Nachm. $4^{1}/_{2}$ Uhr	1200 ccm Serum + **270 ccm Glycerin**	6300	**126,00**	9,89	0	0	12,300	
bis 21. Februar Nachm. $4^{1}/_{2}$ Uhr	1200 ccm Serum + **240 ccm Glycerin**	4920 / 5000	**125,00**	10,90	0	0		Kein Aceton
bis 22. Februar Nachm. $4^{1}/_{2}$ Uhr	900 ccm Serum + **160 ccm Glycerin**	4000	**70,00**	10,32	0	0		
bis 23. Februar Nachm. $4^{1}/_{2}$ Uhr	1200 ccm Serum + **240 ccm Glycerin**	5800	**104,40**	10,09	0	0		Kein Aceton
bis 24. Februar Nachm. $4^{1}/_{2}$ Uhr	1200 ccm Serum + **240 ccm Glycerin**	4760 / 4800	**115,20**	9,41	0	0	12,200	

„Zu der Tabelle ist Folgendes zu bemerken. Die Zucker-„ausscheidung ist während der ersten Carenztage nicht sehr erheb-„lich und wird bereits am 7. Hungertage = 0.[1]) An den beiden „folgenden Tagen erfolgte auf Zufuhr von Nutrose eine prompte, „sehr erhebliche Zuckerausscheidung. Am 9. und 10. werden je „500 ccm körperchenfreies Rinderserum gegeben, die sehr gierig ge-„trunken werden.

„Vom 11. Februar ab werden mit dem Rinderserum täglich „grössere Mengen von Glycerin gegeben (bis zu 360 g pro die!). „Das Glycerin wurde mit dem Serum gemischt sehr gern genommen, „niemals zeigten sich irgendwelche schädliche Neben-„wirkungen. Die Absicht war, diese Glycerinfütterungen so lange „fortzusetzen, bis eine Zuckerausscheidung erzielt war, die unmöglich „durch Ausschwemmung erklärt werden konnte. Die Diurese stieg „unter der Wirkung des Glycerins ausserordentlich. (Die täglichen „Urinmengen betrugen zeitweise bis zur Hälfte des Körper-„gewichtes.)[2])

„Die täglichen Zuckerausscheidungen sind, wie die Tabelle zeigt, „sehr erhebliche; sie schwanken in ihrer Grösse ganz deutlich mit „der Grösse der verabreichten Glycerinmenge.

„Insgesammt wurden bis zum 24. Februar 1904 1408,4 g „Zucker ausgeschieden.

„Der Hund wog im Anfang rund 15 kg, dem würden bei der „Annahme eines präexistirenden Glykogengehaltes von 11 g pro Kilo „Thier entsprechen 165 g Glykogen = 183 g Zucker (rund), bei „Annahme des maximalsten Glykogengehaltes von 40 g pro Kilo „Thier 600 g Glykogen = 664 g Zucker (rund).

„Im ersten Fall würden ungedeckt bleiben

1408 — 183 = 1225 g Zucker,

„im zweiten Fall 1408 — 664 = 744 g Zucker.

„Als Zuckerbildner kommen in Betracht das verfütterte Eiweiss „und das Glycerin. (Die geringen Mengen des im Serum ent-„haltenen Zuckers spielen keine Rolle.) Der Hund hat während „der ganzen Versuchszeit 209,8 g Stickstoff ausgeschieden. Nehme „ich an, dass bei der Zersetzung des entsprechenden Eiweisses auf

---

1) Bei der Section des Hundes konnte keine Spur eines Pankreasrestes makroskopisch entdeckt werden. Erheblichere Verwachsungen waren nicht eingetreten, so dass die Verhältnisse sehr übersichtlich lagen. Die mikroskopische Untersuchung steht noch aus.

2) Inwieweit sich diese Verabreichung grösserer Glycerinmengen zu diuretischen Zwecken bei bestimmten Krankheitszuständen verwenden lässt, ist zur Zeit Gegenstand der Prüfung auf unserer Klinik.

„1 g N 3 g Zucker kommen würden, so wären durch den Eiweiss-
„umsatz gedeckt: rund 630 g Zucker. Es würden dann immer
„noch ungedeckt bleiben und könnten nur aus dem Glycerin
„entstanden sein 595 g Zucker (bei Annahme eines Glykogen-
„gehaltes von 11 g pro Kilo Thier) oder 114 g Zucker (bei An-
„nahme eines präexistirenden Glykogengehaltes von 40 g pro Kilo
„Thier).

„Also selbst bei den ungünstigsten Annahmen bleibt ein Zucker-
„rest, der nur aus Glycerin gebildet sein kann. Dass diese un-
„günstigen Voraussetzungen bei diesem Hunde zutreffen, ist ganz
„unwahrscheinlich, denn

„1. war der Hund zu Anfang des Versuches schlecht genährt;
„er wird also voraussichtlich nicht sehr viel Glykogen vorräthig ge-
„habt haben;

„2. wird ja ein Theil des Zuckers selbst beim pankreaslosen
„Hund immer noch zersetzt, in Wirklichkeit wird also die Zucker-
„bildung noch grösser gewesen sein. So sehen wir jedenfalls, dass
„an dem Tage vor der Glycerindarreichung nach Verfütterung von
„500 ccm Serum überhaupt kein Zucker ausgeschieden wird. Wir
„dürften also vielleicht den zur Ausscheidung gelangten Zucker
„ganz aus dem verfütterten Glycerin herleiten.

„Ich glaube, dass man auf Grund dieser Versuche an einer
„Zuckerbildung aus Glycerin nicht mehr zweifeln darf.

„Die N-Bestimmungen des verfütterten Serums füge ich bei:

Serum III = 1,109 % N
„ IV = 1,148 % N
„ VI = 1,105 % N.

„Der Hund, der zu dem letzten Versuche diente, lebte noch
„eine Reihe von Tagen weiter. Es traten aber vom 25. Februar
„ab andere Versuchsbedingungen ein.“

Da der Hund im Anfange 15 kg wog, konnte er aus Glykogen
liefern in maximo 615 g Zucker. (Hier hat Lüthje einen Rechen-
fehler zu seinem Schaden.) Im Ganzen hat der Hund erzeugt
1408 g Zucker. Also sind durch Glykogen nicht gedeckt 793 g
Zucker. Da der Hund nun während der ganzen Versuchszeit 209,8 g
Stickstoff, entsprechend 1311,25 g Eiweiss, ausschied, so konnten
nach Minkowski daraus nur 629,4 g Zucker entstehen, so dass
793 — 629,4 = 163,6 g ungedeckt sind. Die Rechnung gestaltet
sich aber noch günstiger, weil nach meinen Untersuchungen der
Quotient $\frac{D}{N}$ im Pankreas-Diabetes sehr viel kleiner als 3 ist. Der

ungedeckt bleibende Betrag ist aber doch nicht so gross, dass er die Annahme, er stamme aus Glykosiden, ganz sicher ausschlösse. Da der Hund anfangs 15 kg wog, so enthielt er (1 kg = 35 g N) 3281 g Eiweiss. Wenn dies 163,6 g Zucker liefern soll, handelt es sich um nur 5% seines Gewichtes. Dass sich so viel versteckt hält, ist doch nicht sicher auszuschliessen.

Der Versuch hat aber noch eine andere schwache Seite. Lüthje will beweisen, dass Glycerin die Glykosurie steigert. Er füttert aber nicht bloss Glycerin, sondern gleichzeitig sehr grosse Mengen von Eiweiss (täglich 1000 bis 1200 ccm Serum mit 80 bis 100 g Eiweiss), obwohl gerade er so entschieden den diabetischen Zucker aus dem Eiweiss ableitet und obwohl er gerade bei diesem Versuch bewiesen hat, dass Eiweiss (ohne Glycerin), nämlich Nutrose, eine mächtige, vorher nicht vorhandene Glykosurie hervorrief. Weil 500 ccm Serum zu der Zeit, wo der Diabetes sich noch nicht nach der Operation entwickelt hatte, keine Glykosurie erzeugten, schliesst er wohl, dass Serumeiweiss überhaupt nicht diese Wirkung besitze, wenn sie auch in Menge bis zu 1200 ccm eingegeben werde. Der eigentliche Versuch ist aber erst angestellt, nachdem der Pankreas-Diabetes sich voll entwickelt hatte, und es liegt kein Versuch vor, welcher bezeugt, dass auch in dieser Periode wohl das Glycerin, nicht aber das Serumeiweiss Glykosurie erzeuge. Es ist desshalb kaum zu bezweifeln, dass die bei der Serumglycerinfütterung erzeugte gewaltige Glykosurie nicht durch das Glycerin allein bedingt ist.

Dass aber das Eiweiss wirklich hier nicht wesentlich betheiligt ist, ergibt sich aus einer Berechnung des Quotienten $\frac{D}{N}$, die ich ausgeführt habe und hier mittheile:

Datum	$\frac{D}{N}$	Datum	$\frac{D}{N}$
11. Februar	1,1	18. Februar	12,8
12. „	6,0	19. „	13,6
13. „	6,9	20. „	12,7
14. „	8,5	21. „	11,5
15. „	7,8	22. „	6,8
16. „	14,6	23. „	10,3
17. „	13,4	24. „	12,2

Die ungeheuren Werthe des Quotienten $\frac{D}{N}$, der sogar 14,6 erreicht, beweisen, dass diese grossen Zuckermengen nicht aus Eiweiss stammen können.

Da der Hund im Anfange 15 kg wog, konnte er liefern aus

Glykogen in maximo 615 g. Ungedeckt bleiben also 793 g Zucker. Da der Hund 3281 g Eiweiss enthält, so müssten darin 24,3% Zucker in Glykosidform stecken, was allen Erfahrungen widerspricht. Wenn also der Zucker weder aus Glykogen noch Glykosid noch kohlehydratfreiem Eiweiss ableitbar ist, müssen wir auf das Glycerin oder das Fett des Körpers uns beziehen.

Nachdem Emil Fischer durch Oxydation von Glycerin Zucker erzeugt hat, liegt für den Physiologen keine Schwierigkeit vor, die Bildung von Zucker aus Glycerin im Stoffwechsel anzunehmen.

Immerhin bleibt das Räthsel, warum die Zufuhr sehr grosser Fettmengen auch beim Diabetiker keine Steigerung der Glykosurie veranlasst, obwohl doch die Fette im Darme in Glycerin und Fettsäure gespalten werden. Hier muss man zur Erklärung daran denken, dass in der Epithelzelle des Darmes das Glycerin sich wieder mit den Fettsäuren zu Fett verbindet, während bei Zufuhr grosser Glycerinmengen ohne zugehörige Fettsäure der Uebertritt des Glycerins selbst in den Stoffwechsel eine Nothwendigkeit ist.

Trotzdem ist ein strenger Beweis bis jetzt nicht geliefert, dass beim Versuche Lüthje's der ausgeschiedene Zucker aus dem Glycerin entstanden sei. Solange man unbewiesene Voraussetzungen verwirft, darf man eine Substanz nicht darum als Quelle des Zuckers ansehen, weil ihre Einnahme die Ausscheidung desselben vermehrt. Das eingegebene Glycerin könnte nur als „Reiz" gewirkt haben und der Zucker aus dem Neutralfett entstanden sein. Unter allen Umständen bleibt es aber, wie ferner gezeigt wird, wahrscheinlich, dass im thierischen Stoffwechsel das Glycerin eine Quelle des Zuckers ist.

Die procentige Menge des Glycerins im Fett ist so gering, dass sie nicht ausreicht, die grossen im Diabetes ausgeschiedenen Zuckermengen zu erklären, welche weder aus Kohlehydrat noch aus Eiweiss abgeleitet werden sollen. Wir müssen auf das ganze Fett zurückgreifen und uns fragen, wie wir unseren Standpunkt rechtfertigen können.

Da alle bisher eingeschlagenen Wege nicht zum Ziele geführt haben, entwarf ich folgenden Plan zum Beweise, dass das Fett oder das Eiweiss die Quelle des diabetischen Zuckers sei.

Die Physiologie lehrt, dass ein Hund mit fett- und kohlehydratfreier Eiweissnahrung beliebig lange erhalten werden kann. Da nun die am Sandmeyer'schen Diabetes leidenden Hunde viele Monate ausdauern, so müsste bei ausschliesslicher Eiweisskost, wenn aller Zucker aus dem Körperfett stammte, schliesslich ein fettfreies Thier entstehen. Ginge bei diesem die Zuckerausscheidung weiter,

so wäre bewiesen, dass das Eiweiss die Zuckerquelle ist; verschwände aber der Zucker bei dem fettfrei gewordenen Thier, um bei Fettnahrung zurückzukehren, so müsste das Fett als Mutterstoff des Zuckers angesehen werden.

Drei grosse Versuchsreihen habe ich ausgeführt und deren Einzelheiten bereits veröffentlicht[1]). Meine Erwartungen haben sich nicht erfüllt. Denn alle Hunde starben trotz reichlichster Eiweisszufuhr und guter Eiweissresorption, sobald der Fettvorrath des Körpers fast ganz aufgezehrt war.

Zu Gunsten der Annahme, dass das Fett den Zucker geliefert habe, liess sich nur die Thatsache geltend machen, dass kein Gewebe des Organismus einen so vollkommenen Schwund bis zum Tode erfahren hatte wie das Fett. Denn für die makroskopische Prüfung fehlte es überall, wo es sonst reichlich aufgehäuft ist. — Es lässt sich ferner geltend machen, dass der Quotient $\frac{D}{N}$ stark zu sinken anfängt, sobald die Fettvorräthe des Organismus sehr auf die Neige gehen. Ebenso ist zu beachten, dass in den letzten Stadien des Lebens Fettzufuhr mehrmals ein Steigen des Quotienten $\frac{D}{N}$ sogar über 2 veranlasst zu haben schien. — Ich möchte endlich noch hervorheben, dass derjenige der 3 Hunde, welcher am Anfang am fettesten war, am längsten lebte und bei Weitem die grösste Zuckermenge producirte. — Wesentlich ist natürlich, dass die grossen ausgeschiedenen Zuckermengen denjenigen Werth nicht überschreiten, der sich aus dem wahrscheinlichen Fettvorrath ableiten lässt. — Da an der Abzehrung der Thiere nicht das Gehirn, nicht das Herz, nicht die **Leber** (!), wie es schien, kaum die Nieren, wohl aber in hohem Maasse die Muskulatur betheiligt war, folgt, dass die Nahrungszufuhr der Grösse des Stoffwechsels nicht genügte. Es ist also nicht klar, ob der Schwund des Fettes oder gewisser eiweissreicher Gewebe die Ursache des Todes ist. Jedenfalls sterben die Hunde immer unter den Erscheinungen mehr oder weniger vorgeschrittener Lähmung der Muskeln, bei mässig entwickeltem Coma.

Es bleibt endlich noch eine in neuester Zeit erschienene Arbeit scheinbar wichtigster Art zu besprechen.

A. Magnus-Levy[2]) hat auf Grund von Athemversuchen soeben den respiratorischen Quotienten zur Entscheidung der Frage

---

1) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 108 S. 115. 1905.

2) Dr. A. Magnus-Levy, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 56 S. 83. 1905.

über den Ursprung des diabetischen Zuckers zu verwerthen gesucht.

Er gelangt zu dem Ergebniss, dass der respiratorische Quotient beim schweren Diabetiker, der nur auf Kosten von Eiweiss und Fett lebt, zwischen 0,613 und 0,707 liegen müsse, **wenn der Zucker aus Eiweiss stammt.** Würde sich auch das Fett bei der Zuckerbildung betheiligen, so müssten noch tiefere Werthe des respiratorischen Quotienten vorkommen, was nicht der Fall sei. Die Beweisführung von Magnus-Levy ist mit zwei groben Fehlern behaftet, welche das von ihm erhaltene Ergebniss verschulden.

Magnus-Levy lässt sich also vernehmen:

„In 60 g Traubenzucker, die nach den zur Zeit herrschenden „Vorstellungen maximal aus 100 g Eiweiss entstehen können, ist „erheblich mehr Sauerstoff vorhanden, als in diesen 100 g Eiweiss. „Es enthalten nämlich (nach Abzug der in Harn und Koth über„gehenden Elemente des Eiweisses):

„100 g Eiweiss	= 38,6 C,	4,24 H,	9,24 O,
„ 60 g Traubenzucker	= 24,0 C,	4,0 H,	32,0 O,
„Rest	+ 14,6 C	+ 0,24 H	— 22,8 O.

„Zu dieser Zuckerbildung müssen also grosse Mengen von Sauer„stoff, 22,8 g, in den Lungen aufgenommen werden, die nicht als „Kohlensäure in der Ausathmungsluft wieder erscheinen, und dadurch „muss der R.-Q. sinken. Für den beim Diabetiker nach Abspaltung „von Zucker zur Verbrennung gelangenden ‚kohlehydratfreien Eiweiss„rest‘ lässt sich der Werth des R.-Q. folgendermaassen berechnen:

„100 g Eiweiss erfordern	89,20 L. O_2,	bilden 72,00 L. CO_2;	R.-Q. = 0,808,
„ 60 g Tr.-Zucker „	44,8 L. O_2,	„ 44,80 L. CO_2;	R.-Q. = 1,000.
„100 g E.-60 g Tr.-Z. erf.	44,4 L. O_2,	bilden 27,2 L. CO_2;	R.-Q. = 0,613.

„Er beträgt 0,613. — Da nun der schwere Diabetiker seinen „Haushalt lediglich aus Fett und dem ‚kohlehydratfreien Eiweissrest‘ „bestreitet, muss sein R.-Q. zwischen den Werthen 0,613 und 0,707 „liegen, und zwar dem letzteren Werthe sehr viel näher; denn bei „einer rationellen Ernährung liefert das Fett dem Diabetiker die „Hauptmenge seiner Wärme und seiner Kohlensäure, beeinflusst also „auch den R.-Q. stärker.“

Magnus-Levy's erster Hauptfehler.

Magnus-Levy gestattet sich die Behauptung, dass aus 100 g Eiweiss „nach den zur Zeit herrschenden Vorstellungen“ in maximo 60 g Zucker entstehen können. Wie ich bei der Nachrechnung finde, hat Magnus-Levy für die Zusammensetzung des

Eiweisses die Werthe benutzt, welche Stohmann und Langbein[1]) für fett- und aschefreies Fleisch festgestellt haben und die in meinem Laboratorium als richtig erkannt wurden. Hiernach enthält das Eiweiss 16,36 % Stickstoff. Demnach folgt nach Magnus-Levy für 60 g Zucker, dass der Quotient

$$\frac{D}{N} = \frac{60}{16,35} = 3,67.$$

Die Behauptung, dass dieser Werth „nach den herrschenden „Vorstellungen“ berechtigt sei, ist die bare Willkür. Der typische Quotient, den Minkowski[2]) zuerst aufgestellt hat, ist 2,8.

Wenn Magnus-Levy behauptet, dass sein Quotient 3,67 den herrschenden Anschauungen entspreche, so möge er sich doch zunächst bei demjenigen Autor, der sich in der letzten Zeit am erfolgreichsten mit dem Wesen des Diabetes und Kohlehydratstoffwechsels beschäftigt hat, nämlich in Hugo Lüthje's Abhandlungen der letzten Jahre überzeugen, dass der Quotient abgerundet zu 3,0, nicht aber zu 3,67 angenommen wird.

Ich habe aber heute nicht nöthig anders als mit der Bemerkung zu antworten, dass nach meinen ausgedehnten Untersuchungen über den Pankreas-Diabetes Minkowski's „typische Constante“ 2,8 nicht bloss falsch und viel zu gross, sondern gar keine Constante ist. Ich[3]) untersuchte glykogenfreie, pankreaslose Hunde, die viele Wochen nur mit Eiweiss ernährt wurden, und fand in drei grossen Versuchsreihen:

Nr.	Dauer des Versuches	Mittelwerth für $\frac{D}{N}$
Reihe I	38 Tage	2,22
Reihe II	29 Tage	1,86
Reihe III	16 Tage	1,48

Für die Berechnung des Mittels habe ich die Werthe nicht mitgenommen, welche in der letzten Woche vor dem Tode auftreten und besonders niedrig zu sein pflegen. Die ausserordentliche Niedrigkeit der von mir festgestellten Quotienten ist, wie ich glaube, wesentlich durch die absolute Freiheit der Nahrung und des Thierkörpers von Kohlehydrat bedingt. Niemals ist vor mir der Werth $\frac{D}{N}$ auf einwandfreiere Art und durch ein reicheres Beobachtungsmaterial festgestellt worden.

1) Stohmann und Langbein, Journ. f. prakt. Chem. Bd. 44 [2] S. 364.
2) O. Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes mellitus. Leipzig bei Vogel. 1893. Sonderabdr. S. 13 aus Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 31.
3) E. Pflüger, Pflüger's Arch. Bd. 108 S. 115. 1905.

Hieraus folgt, dass 100 Theile Eiweiss in maximo 36,4 g Zucker, nicht aber 60 g und in minimo 24,2 g Zucker liefern können.

Mit diesen Werthen wollen wir nachher die Rechnungen von Magnus-Levy wiederholen, nachdem der zweite Fehler desselben klargelegt ist.

Magnus-Levy's zweiter Hauptfehler.

Magnus-Levy macht bei seinen Rechnungen die Voraussetzung, dass aller Sauerstoff, welcher zur Zuckerbildung aus Eiweiss und zur Oxydation des Eiweisses nöthig ist, aus der Atmosphäre stammt. Magnus-Levy hat sich die Mechanik der chemischen Reactionen, welche hier in Betracht kommen, nicht klargemacht und kennt die wichtigsten physiologisch-chemischen Arbeiten nicht, die hier in Betracht kommen. Zahlreiche neuere Forschungen suchen ja die zuckerbildende Componente des Eiweissmoleküles in den Aminosäuren desselben. Durch die hervorragende Entdeckung von G. Embden und H. Salomon[1]) ist dieser Auffassung eine starke Stütze zugeführt worden.

Um zu begreifen, wie aus einer Aminosäure, die kein Kohlehydrat enthält, Zucker entstehen kann, hat man die Veränderungen untersucht, welche Aminosäuren im thierischen Stoffwechsel erfahren.

C. Neuberg und L. Langstein[2]) haben desshalb hungernde Kaninchen mit Alanin gefüttert und behaupten, dass daraus die im Harne nachgewiesene Milchsäure hervorging:

$$\underset{\text{Alanin}}{CH_3 - \overset{\displaystyle H}{\underset{\displaystyle NH_2}{C}} - CO_2H} + OH_2 = \underset{\text{Milchsäure}}{CH_3 - \overset{\displaystyle H}{\underset{\displaystyle OH}{C}} - CO_2H} + NH_3$$

Durch Addition von Wasser ist also Milchsäure entstanden welche Kohlehydrat enthält, nämlich die Oxymethylengruppe

$$-\overset{\displaystyle H}{\underset{\displaystyle OH}{C}}-.$$

Dann hat Paul Mayer[3]) im Laboratorium von E. Salkowski, von gleichen Gesichtspunkten ausgehend, Kaninchen die Diamino-

---

1) Dr. G. Embden und H. Salomon, Zeitschr. f. Biochem. Bd. 5 S. 507 und Bd. 6 S. 63. 1903 u. 1904.

2) C. Neuberg und L. Langstein, Arch. f. Physiol. 1903 Suppl. S. 514.

3) Paul Mayer, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 42 S. 59. 1904.

propionsäure einverleibt und im Harne Glycerinsäure auf Grund von allerdings nur einer Analyse nachgewiesen. Er drückt den Vorgang durch folgende Gleichung aus:

$$\begin{array}{l} CH_2 - NH_2 \\ | \\ CH - NH_2 + 2\,H_2O \\ | \\ CO_2H \end{array} = \begin{array}{l} CH_2 - OH + NH_3 \\ | \\ CH - OH + NH_3. \\ | \\ CO_2H \end{array}$$

Durch Einwirkung von zwei Molekülen Wasser sind in die Diaminopropionsäure zwei Kohlehydratgruppen eingeführt worden. **Der Sauerstoff in diesen Kohlehydratgruppen stammt also nicht, wie Magnus-Levy meint, aus der Atmosphäre, sondern aus dem Wasser.**

Aber ganz abgesehen von diesen Versuchen hat Magnus-Levy nicht bedacht, dass der Stickstoff im Eiweiss nur entweder an C oder an H gebunden ist. Meist ist nach den Untersuchungen Paal's mehr als 1 Valenz des Stickstoffs an Kohlenstoff gebunden. Da nun fast aller Stickstoff aus dem Eiweiss bei dessen Zerfall als NH_3 austritt, so folgt, dass das Wasser den nothwendigen Wasserstoff liefert. Dann wird natürlich Sauerstoff frei und hilft bei der Oxydation mit. So versteht man auch die merkwürdige Thatsache, wie das Eiweiss zerfällt. Ein Theil des Moleküles wird oxydirt, der andere reducirt. Denn der Stickstoff verbindet sich nicht mit Sauerstoff, welcher vielmehr nur den Kohlenstoff und Wasserstoff angreift. Sogar der am Stickstoff stehende Wasserstoff ist vor der Oxydation geschützt. — Dass die Aminogruppe der Aminosäuren und auch die noch fester an C gebundenen Stickstoffatome beim Zerfallen des Eiweisses eine Art hydrolytischer Abspaltung erfahren, erklärt sich am leichtesten durch die Vorstellung, dass die Oxydation das Eiweissmolekül zertrümmert und dass dann die N-Atome in statu nascendi sich durch Hydrolyse sättigen.

Weil die Aminoessigsäure gerade so wie das Eiweiss die Zuckerausscheidung des Diabetikers steigert, macht man sich den Vorgang am besten an diesem einfachsten Beispiel klar:

$$H - \overset{H}{\underset{NH_2}{C}} - CO_2H + H_2O = H - \overset{H}{\underset{\substack{O \\ H}}{C}} - CO_2H + NH_3.$$

Die Ansicht von P. Mayer[1]), dass die erhaltene Oxysäure durch Reduction Glykolaldehyd liefert, der dann durch Polymeri-

---

1) P. Mayer, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 42 S. 64. 1904 und Bd. 38 S. 148. 1903.

sation in Zucker übergeht, ist unhaltbar, weil dann $\frac{D}{N} = 4,3$ würde. Es kann sich also nur um Polymerisation der Oxymethylengruppen handeln. Wenn nach P. Mayer auch Glykolaldehyd im Organismus vielleicht in Zucker übergeht, so ist erst zu beweisen, dass die Glykolsäure zu Aldehyd reducirt wird.

Berechnung der von Magnus-Levy gestellten Aufgabe nach Beseitigung seiner Fehler.

Ich beginne mit der für Magnus-Levy günstigsten Voraussetzung, indem ich den grössten von mir festgestellten Quotienten $\frac{D}{N} = 2,22$ setze. Also 100 g Eiweiss liefern 36,4 g Zucker. Wie wir bewiesen haben, stammt der Sauerstoff dieses Zuckers aus dem Wasser und auf 1 Atom Kohlenstoff 1 Atom Wasserstoff ebenso aus dem Wasser, ein Atom Wasserstoff aus dem Eiweiss. Denn

$$H_2N - \overset{|}{\underset{|}{C}}H + H_2O = NH_3 + HO - \overset{|}{\underset{|}{C}}H.$$

Die Rechnung stellt sich also:

100 g Eiweiss	=	38,52 C,	4,17 H,	9,21 O
36,4 g Zucker	=	14,50 C,	1,21 H,	
Rest	=	24,02 C,	2,96 H,	9,21 O

24,02 g C beanspruchen		64,052 g O
2,96 g H „		23,680 g O
Total	=	87,732 g O
Zur Disposition	=	9,210 g O
Also im Ganzen nöthig	=	78,522 g O.

Der respiratorische Quotient ist also $\frac{64,052}{78,522} = 0,816$, hat ein wenig zugenommen, indem das Eiweiss ohne Zuckerbildung den R.-Q. hat $= 0,809$.

Da nun der schwere Diabetiker nur von Eiweiss und Fett lebt, so muss der respiratorische Quotient zwischen 0,816 und 0,7 liegen, da 0,7 der R.-Q. des Fettes ist.

Weil aber bei den Diabetikern der respiratorische Quotient bis auf 0,63 herabgehen kann, muss das Fett die Zuckerquelle sein; denn zur Verwandlung des Fettes in Zucker bindet es den atmosphärischen Sauerstoff fest, der in der Kohlensäure nicht wieder erscheint.

Nachdem ich die Rechnung für den grössten Werth des Quotienten $\frac{D}{N}$ durchgeführt habe, will ich es auch für den kleinsten thun. Er beträgt 1,48 und entspricht 100 Eiweiss = 24,2 Zucker. In diesem Falle muss man die Annahme machen, dass eine kleinere Zahl von Aminogruppen im Eiweissmolekül an der Zuckerbildung betheiligt ist.

Auf 1 Atom C des gebildeten Zuckers wird dem Eiweiss 1 Atom Wasserstoff entzogen. Also

100 g Eiweiss =	38,52 g C,	4,17 g H,	9,21 g O
24,2 g Zucker =	9,68 g „	0,807 g „	
Rest =	28,84 g C,	3,363 g H,	9,21 g O

Für 28,84 g C ist nöthig 76,9 g O
„ 3,363 g H „ „ 26,9 g „

Im Ganzen = 103,8 g O
Zur Verfügung im Eiweiss = 9,2 g „

Im Ganzen noch nöthig = 94,6 g O.

Also ist der respiratorische Quotient $\frac{76,9}{94,6} = 0,812$.

Somit ist bewiesen, dass der respiratorische Quotient sich beim Diabetiker nicht ändern würde, wenn der Zucker aus Eiweiss entstände, welches auch immer der Werth von $\frac{D}{N}$ innerhalb der angegebenen Grenzen wäre. Es ergeben die Rechnungen sogar ein geringes Wachsen des Quotienten.

Das führt uns zur Beachtung der Thatsache, dass bei der hier bisher gemachten Annahme das Stickstoffatom nur mit einer Valenz an C gebunden war. Eine grosse Zahl von N-Atomen ist aber im Eiweissmolekül mit 2, ja 3 Valenzen an Kohlenstoff gebunden. Damit in diesem Falle bei dem Abbau der Stickstoff als Ammoniak abtreten kann, muss noch mehr Wasserstoff aus Wasser geliefert werden, so dass eine grössere Menge von Sauerstoff, der dem Wasser entstammt, zur Verfügung gelangt. Da die Menge dieses Sauerstoffs die zur Zuckerbildung nöthige übersteigt, so wird wahrscheinlich Kohlensäure gebildet, für welche kein Sauerstoff aus der Atmosphäre zugeführt worden ist. Der wirkliche respiratorische Quotient muss also beim Diabetiker liegen zwischen dem respiratorischen Quotienten des Eiweisses + $\triangle$ und dem respiratorischen Quotienten des Fettes (0,7), wenn der Zucker aus dem Eiweiss stammt. Dieser Quotient kann aber tief, sogar unter dem des Fettes liegen.

Wenn man die allgemein zugelassene Annahme festhält, dass die Aminogruppe des Eiweisses die Zucker liefernde Componente

einschliesst, so ist hiermit der heisse Streit entschieden. Das Fett ist die Quelle des diabetischen Zuckers. Nicht sicher widerlegt ist, dass das Eiweiss sich bei der Zuckerbildung auch betheiligt. Da aber alle Thatsachen sich erklären, ohne dass man dem Eiweiss eine Zuckerbildung zuschreibt, und da alle sicheren Untersuchungen dagegen sprechen, bleibt es in hohem Grade wahrscheinlich, dass das Eiweiss mit dem Zuckerstoffwechsel Nichts zu thun hat.

Wer nun trotzdem an der Lehre festhalten will, dass der Zucker der schweren Diabetiker nicht aus dem Fett, sondern aus dem Eiweiss stammt, der muss hoffen, dass im Caseïn u. s. w. noch ein Gehalt an Kohlehydrat nachgewiesen werden wird. Diese Hoffnung ist aber doch fast allgemein aufgegeben. Oder es muss die Annahme gemacht werden, dass in den stickstofffreien Provinzen des Eiweissmoleküles Zucker durch Oxydation entstehe. Das würde ein Vorgang sein, wie man sich denselben bei der Zuckerbildung aus Fett sehr ähnlich zu denken hat. Beide Ausflüchte gipfeln in der Voraussetzung, dass die durch Aminosäuren oder Eiweissnahrung bedingte Steigerung der diabetischen Glykosurie auf ganz verschiedenen Ursachen beruhe. Zur Rettung des Satzes, dass nicht das Fett, sondern das Eiweiss den diabetischen Zucker liefere, müssen jetzt Annahmen gemacht werden, an welche Niemand glauben kann.

Ueber die Vermehrung des Glykogenes der Leber nach Einnahme von Stoffen, aus denen kein Glykogen entstehen kann.

Wenn es wahr ist, dass z. B. gefüttertes Ammoniak die Menge des Leberglykogenes vermehrt, und es feststeht, dass wir nichts Genaueres über den Vorgang wissen, bleibt stets die Möglichkeit, dass eine Einwanderung von Kohlehydrat aus anderen Theilen des Körpers stattgefunden hat, sowie bei der Phosphorvergiftung eine Einwanderung von Fett nach der Leber stattfindet. Noch andere Möglichkeiten sind denkbar, wie uns zunächst die Versuche F. Röhmann's bezeugen.

Röhmann[1]) fütterte stets zwei Thiere (Kaninchen) auf gleiche Weise mit Weiske'scher Nahrung. Sie besteht aus 50 g Olivenöl, 820 g Stärke, 100 g Zucker und 30 g Asche (Erbsen- und Heuasche + ClNa). Dies Alles in einen Teig verwandelt, wurde in dünne Platten ausgewalzt, in Stücke zerschnitten und bei 45° C. getrocknet.

Nun bekam das eine Kaninchen neben diesem Futter noch eine Zulage von Asparagin, Glykocoll, Ammoniumcarbonat, während das

1) F. Röhmann, Pflüger's Archiv Bd. 39 S. 21. 1886.

andere Kaninchen als Controllthier diente. Röhmann hat eine stattliche Zahl von Versuchspaaren angestellt, welche ausnahmslos bezeugen, dass die Leber des Thieres, welches die Zulage erhalten hat, reicher an Glykogen ist.

Leider hat Röhmann nur den Glykogengehalt der Leber, nicht den des übrigen Körpers untersucht, so dass der Einwand möglicher Einwanderung nicht beseitigt ist.

Betrachtet man diejenigen seiner Versuche genauer, bei denen Röhmann das Gewicht des Kaninchens angegeben hat, zeigt sich, dass es mehr oder weniger stark abnimmt. Die Thiere lebten also unter Bedingungen, die einen rascheren Verbrauch von Glykogen zur nothwendigen Folge haben. Die von Röhmann gefütterten Ammoniakderivate wirken sicher auf die Leber und vermehren die Harnstoffbildung. Es hat gewiss eine Bedeutung, dass diese in einem Organe sich vollzieht, dem durch die Pfortader viel sauerstoffarmes Blut zugeführt wird. Wenn die Harnstoffbildung eine verringerte Stärke des Oxydationsprocesses der Zellen verlangt, so ist es wohl glaubhaft, dass mit einer Steigerung der Harnstoffbildung die Verbrennungsprozesse in der Leber sinken, so dass weniger Glykogen in der Leber zersetzt wird. Man könnte auch sagen, dass die der Leber zugeführten Ammoniaksalze die Oxydationskraft der Leber herabsetzen.

Eduard Külz[1]) hat in Verfolgung derselben Fragen Hühner und Kaninchen nach 6 Hungertagen mit Harnstoff gefüttert. E. Külz behauptet auf Grund seiner Versuche, „dass eingeführter Harnstoff „den Glykogengehalt der Leber unzweifelhaft zu steigern vermag“.

E. Külz bringt 3 Versuche an Hühnern, bestimmt nicht das Glykogen im Körper; das Leberglykogen, welches 24 Stunden nach Einnahme des Harnstoffs bestimmt wurde, betrug pro Kilo Anfangsgewicht im Mittel 0,349 g. — Bei den Controllhühnern beträgt der Maximalgehalt der Leber nach 6 Hungertagen 0,1788 g für ein Anfangsgewicht von 1680 g. Also pro Kilo Anfangsgewicht 0,106 g Glykogen. — Die Fütterung mit Harnstoff hat also relativ eine bedeutende Steigerung des Glykogenes bedingt. Der Versuch kann trotzdem nicht als beweiskräftig angesehen werden:

1. weil, wie ich früher darthat, die Controllversuche nicht von derselben Person, nicht zu derselben Zeit ausgeführt sind; und weil
2. dem Einwand der Einwanderung des Glykogenes keine Berücksichtigung zu Theil geworden ist.

---

1) E. Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes S. 27. 1891.

E. Külz hat ferner noch 2 Versuche an Kaninchen angestellt. Pro Kilo Anfangsgewicht enthielten die Thiere, die nach 6 Hungertagen mit Harnstoff gefüttert wurden, im Mittel **0,237** g Leberglykogen. Bei den Controllthieren (S. 32 von Külz) beträgt pro Kilo Anfangsgewicht das Mittel **0,123** g Leberglykogen und das Maximum **0,329** g. Folglich beweisen diese Versuche keine Steigerung des Glykogengehaltes.

G. Embden und H. Salomon haben bei pankreaslosen Hunden, die ja eine unglaublich gesteigerte Neigung zur Zuckerproduction haben, durch Fütterung von Harnstoff zwar Polyurie, aber keine Vermehrung der Glykosurie erhalten. Külz's Annahme ist also schwerlich richtig.

Im Laboratorium von Eduard Külz hat Dr. E. Nebelthau[1]) diese Art Untersuchungen fortgesetzt und gegen Röhmann scharfe Kritik geübt.

Zuerst glaubt Nebelthau bewiesen zu haben, dass ein Huhn, welches 6 Tage gehungert hat, nach Einnahme von Chloralhydrat eine Anhäufung von Glykogen in seinem Körper darbietet. Es ist gut, dass Nebelthau 3 Versuche bringt, bei denen er nicht bloss das Glykogen der Leber, sondern auch das der gesammten Muskulatur bestimmt hat. Als Controllthiere benutzt er, was er ausdrücklich eingesteht, nun diejenigen Hühner, welche vor unbekannter Zeit von E. Hergenhahn und G. Aldehoff auf den Glykogengehalt nach einer bestimmten Zahl von Hungertagen untersucht worden sind. Zwei Thiere, die unter ganz verschiedenen Verhältnissen gelebt haben, können nicht als gegenwärtige Controlle dienen. Dieser methodische Fehler nimmt allen Versuchen von Nebelthau die Beweiskraft, weil seine Schlüsse sich fast immer auf kleine Unterschiede stützen. Ich will das für die Versuche mit Chloralhydrat beweisen:

Aus den 3 Versuchen[2]), in denen das Gesammtglykogen des Körpers bestimmt ist, ergibt sich nach 6 Hungertagen:

pro Kilogramm Anfangsgewicht . . . 1,261 g Glykogen
" " " . . . 1,736 " "
" " " . . . 2,567 " "

Aus den von Nebelthau benutzten Controllversuchen[3]) folgt, dass der Glykogengehalt des ganzen Körpers beim Huhne nach 6 Hungertagen schwankt pro 1 Kilogramm Anfangsgewicht von

0,041 g bis 1,608 g.

---

1) E. Nebelthau, Zeitschr. f. Biol. Bd. 28 S. 138.
2) E. Nebelthau, a. a. O. S. 140.
3) E. Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes S. 20. 1891.

Die ersten beiden Versuche liegen also innerhalb der Werthe, die auch ohne Chloralhydrat vorkommen, und der dritte Versuch übertrifft den ersten Versuch so ungeheuer, dass der Einfluss des Zufalles bewiesen wird. Um den zu beseitigen, genügen aber nicht drei Versuche. Desshalb haben diese Bestimmungen keine Beweiskraft.

Nebelthau hat nun ähnliche Versuche mit Chloralamid, Paraldehyd, Chloroform, Aether, Alkohol, Sulfonal angestellt, aber nur das Leberglykogen bestimmt und auf Controllversuche verzichtet, d. h. so gerechnet, wie vorher berichtet wurde. Ganz ebensowenig beweiskräftig sind seine Versuche mit Ammoniak, Asparagin, citronensaurem Ammoniak, ameisensaurem Ammoniak, Benzamid, Formamid, milchsaurem Ammoniak.

Es handelt sich meist um kleine Unterschiede, die aus angegebenen Gründen Nichts beweisen.

Ueber den Ort, wo das Glykogen gebildet wird.

Wenn man sieht, dass bei Thieren, deren Körper durch langes Hungern glykogenarm geworden ist, nach Zufuhr von Kohlehydraten zuerst unter den Organen des Körpers der Glykogengehalt in der Leber mächtig anwächst und erst dann auch in den Muskeln, wenn man ferner in Betracht zieht, dass in keiner Zelle so ungeheure Vorräthe von Glykogen aufgestapelt werden wie in der Leberzelle, so kann man nicht daran zweifeln, dass die letztere das Glykogen synthetisch aufbaut.

In dieser Beziehung herrscht auch allgemein dieselbe Auffassung. Gleichwohl muss man zugeben, dass dieselbe nicht bewiesen ist. Denn nach Aufnahme von Fleisch wächst alsbald die Menge des Harnstoffs in keinem Organe so stark wie in der Niere und kaum in der Leber, und doch ist nicht die Niere, sondern die Leber das Organ, welches den Harnstoff bildet.

Es ist desshalb ein grosses Verdienst, welches sich T. G. Brodie und Karl Grube[1]) dadurch erworben haben, dass sie den strengen Beweis lieferten. Unmittelbar nach dem Tode des Thieres (Katze) und nach Ausschneidung eines Leberstückes zur sofortigen Analyse wurde Blut, das auf ungefähr 1 % Zucker gebracht war, 2 bis 2 ½ Stunden lang bei einem Druck von 20 bis 30 mm Quecksilber durch die überlebende Leber geleitet mit folgenden Ergebnissen:

---

1) Karl Grube (unter Leitung von T. G. Brodie), The Journal of Physiology vol. 29 p. 276 and 266. London 1903.

Nr.	Zuckergehalt in %		Glykogengehalt in %		Kohlehydratgehalt in %	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
	Durchleitung des Blutes		Durchleitung des Blutes		Durchleitung des Blutes	
1	0,89	0,80	1,58	2,38	2,47	3,18
2	1,04	1,19	2,07	2,78	3,11	3,97
3	1,23	1,44	0,46	1,73	1,69	3,17
4	1,89	1,40	0,74	2,04	2,63	3,44

Da die Analysen nach den Methoden Pavy's ausgeführt sind, kann man die Ergebnisse als zuverlässig ansehen. Grube[1]) hat später auch bei dem Hunde die Versuche wiederholt und bestätigt, wenn auch durch kleinere Unterschiede. Die Ergebnisse sind aber auch darum noch so werthvoll, weil sie auf einem Wege, der manche Bedenken ausschliesst, aufs Neue bezeugen, dass der Zucker die Muttersubstanz des Glykogenes ist.

Gegen die Versuche K. Grube's liess sich der Einwand erheben, dass sie auf die Voraussetzung der gleichmässigen Verbreitung des Glykogenes in der Leber gebaut sind, ohne dass in der Abhandlung dieser Punkt berührt wird. In Anbetracht der grossen Wichtigkeit der Sache hat Dr. Grube in einer bereits oben besprochenen neuen Untersuchung den Einwand entkräftet.

Es fragt sich nun, ob nur die Leber diese Fähigkeit besitzt, und ob das Glykogen aus ihr langsam mit dem Blutstrom abfliesst, um von anderen Organen resorbirt zu werden.

Wenn man ein Thier durch längere Nahrungsentziehung annähernd glykogenfrei macht und dann reichlich mit Kohlehydrat füttert, belädt sich zuerst die Leber mit Glykogen und dann erst wächst im übrigen Körper der Glykogengehalt und kann dann um das Mehrfache den der Leber übertreffen. Entzieht man dem glykogenreichen Thiere die Nahrung, so sinkt zuerst der Gehalt der Leber an Glykogen, und zwar so, dass dieselbe bald ärmer daran wird als die Muskeln. Das ist wenigstens die Regel. Es gibt aber auch Ausnahmen. Denn bei einem ausserordentlich fetten Hund, der 28 Tage gehungert hatte, fand ich nach der Tödtung in der Leber 4,785 % Glykogen (in Zucker ausgedrückt) und im Muskel 0,158 %.

Dass die Leberzelle nicht allein in der Natur diese Fähigkeit besitzt, ist bewiesen dadurch, dass Pilze, wie z. B. das Protoplasma

1) K. Grube, Pflüger's Archiv Bd. 107 S. 490. 1905.

von Aethalium septicum, sowie die Hefe nach der Entdeckung von Errera Glykogen erzeugen.

Das Glykogen ist ferner, wie oben bereits gemeldet, nachgewiesen bei niederen Thieren, die keine Leber haben, sowie bei Vogelembryonen vor der Anlage der Leber, während das Ei vor der Entwicklung kein Glykogen enthalten soll. (?)

Wie Dr. Barfurth nachwies, erscheint bei glykogenfreien oder glykogenarmen Cephalopoden, die lange gehungert haben, nach der Fütterung das Glykogen zuerst in den Zellen der Bindesubstanz und erst dann in den Epithelzellen der Leber.

Wenn die allgemein verbreitete Ansicht richtig ist, dass sich wohl in den weissen Blutkörperchen, nicht aber im Plasma sanguinis gelöstes Glykogen findet, müsste man zugeben, dass die Muskeln so gut wie die Leber aus Zucker Glykogen herstellen können.

Hierfür spricht die von Naunyn[1]) gemachte Beobachtung, dass bei Hühnern das Muskelglykogen sich mit Jod violett, das Leberglykogen rothbraun färbt.

Sehr wichtig und unbegreiflicher Weise unbeachtet geblieben ist die Beobachtung von Claude Bernard[2]), dass gelähmte Muskeln oder solche, die zur Ruhe gezwungen wurden (Kaninchen), sich mit Glykogen beladen. In diesen Fällen gibt das Glykogen mit **Jod** eine **vollständig blaue Farbe** wie **Stärkemehl.**

Eduard Külz[3]) hat entleberten Fröschen Zucker eingespritzt, um zu sehen, ob das Muskelglykogen zunimmt. Es ergab sich der Glykogengehalt in

den Controllthieren	Versuchsthieren
0,6299 %	0,7977 %
0,6350 %	
0,5441 %	0,5571 %

E. Külz meint, dass ein positiver Erfolg vorliege. Vielleicht mit Recht. — Sicher liegt aber der Unterschied im Bereich der Beobachtungsfehler, zumal die alte Brücke'sche Methode zur Glykogenbestimmung benutzt ist.

E. Külz[4]) nahm 1890 dieselbe Frage nochmals auf Grund eines anderen Planes auf. Mit Zucker versetztes Blut wurde durch die linke hintere Extremität eines Hundes nach dessen Tödtung viele Stunden lang geleitet, während die rechte hintere Extremität sofort bei Beginn des Versuches auf Glykogen verarbeitet wurde. Es

---

1) Naunyn, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 3 S. 97.
2) Claude Bernard, Leçons sur le Diabète p. 553. 1877.
3) E. Külz, Pflüger's Archiv Bd. 24 S. 69. 1881.
4) E. Külz, Zeitschr. f. Biol. Bd. 27 S. 237. 1890.

musste sich dann herausstellen, ob in dem linken Schenkel, der von Zuckerblut durchströmt worden war, das Glykogen zugenommen hat. Da ist denn zuerst die Frage zu beantworten, ob rechter und linker Schenkel eines Hundes gleich viel Glykogen enthalten. Unter Leitung von E. Külz führte Dr. A. Cramer die Untersuchung aus. E. Külz[1]) schliesst aus den Versuchen, „dass unter normalen Ver-„hältnissen der Glykogengehalt nicht nur beider Extremitäten, sondern „auch beider Körperhälften eine durchaus befriedigende Ueberein-„stimmung zeigt". Sieht man sich nun die von E. Külz mitgetheilte Tabelle von A. Cramer genauer an, so ergeben sich unter den 5 Vergleichsversuchen gleich bei Nr. 1 Unterschiede von 23,2 %, bei Nr. 2 von 16,1 %, bei Nr. 3 von 19,0 %, bei Nr. 4 von 2 %, bei Nr. 5 von 11,1 %.

Es ist also klar, dass der von zuckerhaltigem Blut durchströmte Schenkel, wenn gar keine Veränderung des Glykogengehaltes eintrat, bald mehr, bald weniger Glykogen als der Controllschenkel darbieten muss. Unter 11 Versuchen sind 3, welche eine Steigerung, 8, welche eine Abnahme zeigen. Da von den 3 sogenannten positiven Versuchen Nr. 1 von Külz selbst als unsicher angesehen wird, kommen nur 2 in Betracht, von denen der eine eine Zunahme von 47,7 %, der andere von 12,9 % ergibt. Bei den 8 negativen Versuchen kommen aber auch (z. B. Tab. I S. 243, Versuch 3) Unterschiede vor, die 125 % betragen. Unzweifelhaft hat die mühsame Arbeit nicht zum Ziele geführt. Da Külz aber auf Grund der zwei positiven Versuche die Sache so darstellt, als sprächen diese doch für eine durch den Muskel vollzogene Glykogenbildung, musste ich genauer auf die Frage eingehen. Aus den Schlusserörterungen von E. Külz erkennt man übrigens, dass er selbst nicht an die Beweiskraft seiner Versuche glaubt.

Wenn man sieht, dass T. G. Brodie und Karl Grube bei Transfusion zuckerhaltigen Blutes durch die Leber nach dem Tode des warmblütigen Thieres höchst entschiedene Steigerungen des Glykogengehaltes beobachteten, während Külz bei entleberten Fröschen, denen er Zuckerlösung einspritzte, nur in die Beobachtungsfehler fallende Aenderungen des Glykogengehaltes der Muskeln beobachtete und bei Transfusion der Muskeln von Hunden fast nur negative Resultate erhielt, muss man immerhin Bedenken tragen, anzunehmen, dass auch die Muskelfaser Glykogen zu bilden vermag.

Natürlich bleibt es immer das Sicherste, auf negative Versuche

1) E. Külz, Zeitschr. f. Biol. Bd. 27 S. 283.

kein zu grosses Gewicht zu legen, da doch die verschiedenen Eigenschaften des Muskel- und Leberglykogenes, besonders ihr Verhalten gegen Jod, Vorsicht empfiehlt.

Fünftes Capitel.

Der Abbau des Glykogenes.

Unter den vielen Bestandtheilen der thierischen Zellen kommen zwei Substanzen vor, die sich von allen anderen durch **eine** Eigenschaft wesentlich unterscheiden. Jeder Bestandtheil einer Zelle macht einen bestimmten, wenig veränderlichen Procenttheil aus. Wenn man die elementare Zusammensetzung des fett- und glykogenfreien Fleisches verschiedener Individuen derselben Thierart untersucht, erhält man nahezu immer dieselben procentigen Werthe, welches auch immer der Ernährungszustand des Thieres sein mag. Glykogen und Fett aber können innerhalb sehr weiter Grenzen in fast jedem procentigen Verhältniss in der Leberzelle auftreten. Nahrungsüberschuss bedingt die Anhäufung, anstrengende Muskelarbeit und gesteigerte Oxydation Schwinden des Glykogenes. Daraus folgt, dass Glykogen wie Fett als Nahrungsstoff der Zellen aufgefasst werden muss, der keinen wesentlichen Bestandtheil der lebendigen Zellsubstanz ausmacht.

Das Glykogen ist verdichteter Zucker und wird zur Nahrung, indem es wieder Zucker wird. Die Bedingungen der Verwandlung des Glykogenes in Zucker sind schon von Cl. Bernard richtig erkannt worden; er zeigte, dass das Glykogen durch Kochen mit Mineralsäuren oder durch verschiedene Gährungserreger, wie Diastase, Speichel und Lebersaft, in Zucker ganz wie das pflanzliche Stärkemehl verwandelt werde.

Es ist hier der Ort, nach der Natur des entstandenen Zuckers zu fragen.

Strenge Beweise dafür, dass es sich um Traubenzucker handelt, sind zuerst von Musculus und v. Mering[1]) erbracht worden. Aus der frischen Leber von Hunden haben sie mehrere Gramm Traubenzucker durch Bestimmung der Drehung und Reduction sowie Gährung nachgewiesen. Es gelang ihnen ferner der sichere Nachweis von Maltose. Auch aus den Untersuchungen von F. W. Pavy folgt,

1) Musculus und v. Mering, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 2 S. 416.

dass die Zwischenstufen zwischen Glykogen und Traubenzucker, d. h. Dextrin und Maltose, in der Leber vorhanden sind. Denn der Leberzucker hat geringeres Reductionsvermögen als Traubenzucker, ja, sogar geringeres als Maltose. Pavy[1]) schliesst auf das Vorhandensein von Dextrin.

Später hat Eduard Külz die Frage nochmals aufgenommen. Er stellte aus todtenstarren Hundelebern Traubenzucker in Substanz dar. „Eine frisch angefertigte wässerige Lösung zeigte die Er-„scheinung der Birotation. Von der über Schwefelsäure vollkommen „getrockneten Substanz wurden bestimmte Mengen abgewogen und „in Wasser gelöst. Der bekannte Gehalt von drei verschiedenen „Lösungen wurde durch Titrirung und Polarisation controllirt. Die „Resultate zeigten eine Uebereinstimmung, wie man sie nur wünschen „kann. — Als besonders beweiskräftig ist hervorzuheben, dass es „gelang, aus dem Traubenzucker die Kochsalzverbindung in grösserer „Menge darzustellen.“[2]) Eduard Külz geht an der bezeichneten Stelle genauer auf die Fehler und Irrthümer ein, die in dieser Frage begangen sind. Eine Besprechung derselben bietet hier kein sachliches Interesse.

E. Külz und J. Vogel[3]) berichten, dass es ihnen gelungen ist, aus der frischen Rindsleber die Osazone der Maltose und „Isomaltose“ darzustellen.

Unmittelbar nach der Tödtung eines Thieres tritt eine sehr schnelle Verwandlung des Glykogenes der Leber in Zucker ein, ein Vorgang, der sich aber nur auf die ersten Minuten erstreckt und dann so langsam vorschreitet, dass man noch nach Tagen in der ausgeschnittenen Leber reichliche Mengen von Glykogen finden kann. Das legt die Frage nahe, ob die physiologische Zuckerbildung auf einer Lebensthätigkeit des Protoplasmas beruhe oder zu den Gährungen gerechnet werden muss.

Schon 1873 brachte v. Wittich[4]) Versuche über das Leberferment, welche kaum einen Zweifel zulassen, dass die Zuckerbildung in der Leber nicht durch eine Lebensthätigkeit der Leberzelle bedingt ist. v. Wittich liess Stunden lang einen Wasserstrom durch die ausgeschnittene Leber gehen und wiederholte dies, bis keine Spur von Blutfarbstoff und Zucker mehr vorhanden war.

---

1) F. W. Pavy, The Physiology of the Carbohydrates p. 125 und 132. London 1894.

2) E. Külz und J. Vogel, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1894 Nr. 44. Zeitschr. f. Biol. Bd. 31 S. 108. 1894.

3) Eduard Külz, Pflüger's Archiv Bd. 24 S. 52. 1881.

4) v. Wittich, Pflüger's Archiv Bd. 7 S. 28. 1873.

Dann härtete er die Leber in absolutem Alkohol, trocknete und zerrieb in einer Reibschaale die Lebersubstanz mit Glycerin und bewahrte die Mischung auf. Schon nach 24 Stunden zeigte das abgegossene und abgepresste Glycerin deutlich fermentative Eigenschaften. Zur Sicherung des Ergebnisses wurden zwei gleiche Cylindergläser mit gleichen Mengen des aus der Leber erhaltenen Glycerinauszuges beschickt. Zu der einen Probe kamen 25 ccm destillirtes Wasser, zu der anderen ebensoviel Stärkekleister, in einem dritten Gefäss wurde Stärkekleister ohne Leberauszug aufgestellt. Nach vier Stunden wurden alle drei Proben mit Fehling'scher Lösung auf Zucker geprüft. Der reine Kleister gab gar keine Reaction; in 10 ccm der Mischung Glycerinauszug mit Wasser waren nur Spuren von Zucker; die Probe, welche aus einer Mischung von Kleister und Leberglycerinauszug bestand, ergab eine sehr starke Abscheidung von Kupferoxydul mit Entfärbung der Fehling'schen Lösung. v. Wittich hebt also hervor, dass die vollständig ausgewaschene blutleere Leber ein sicher nachweisbares diastatisches Ferment enthält, welches durch Glycerin aus der mit Alkohol gehärteten Leber ausgezogen werden kann. Weil v. Wittich in der Galle ein diastatisches Ferment nachgewiesen zu haben glaubt und nach unendlich häufigem Auswaschen der Leber mit Wasser doch immer wieder Ferment ausziehen kann, nimmt er an, dass das Ferment nicht aus dem Blute stamme, sondern der Leberzelle angehöre.

F. W. Pavy hat auch in überzeugender Weise und in Uebereinstimmung mit Cl. Bernard dargethan, dass die unmittelbar nach der Tödtung in der Leber sich geltend machende starke Zuckerbildung durch einen Gährungsprocess bedingt ist und sich unabhängig von einer Einwirkung des lebendigen Protoplasmas vollzieht. Nach F. W. Pavy enthält die lebendige normale Leber nur sehr geringe Zuckermengen von etwa 1 bis 4 auf 1000[1]). Ein paar Minuten nach dem Tode eines Thieres steigt der Zuckergehalt rasch auf 12 bis 15 auf 1000; und nach Verlauf von 18 bis 24 Stunden trifft man gewöhnliche Beträge von 20 bis 35 auf 1000. Vergleicht man den Gehalt an Zucker ein paar Minuten nach dem Tode mit dem, den man nach mehreren Stunden beobachtet, erkennt man, dass die Zuckerbildung mit viel grösserer Schnelligkeit im Anfang erfolgt, als es später geschieht[2]).

1) F. W. Pavy, The Physiology of the Carbohydrates p. 144. 1894.
2) F. W. Pavy, The Physiology of the Carbohydrates p. 136 ff. 1894.

F. W. Pavy bringt gegen M. Foster[1]) und gegen Dr. Paton[2]), welche die Zuckerbildung aus Glykogen als eine Lebensleistung der Leberzelle betrachteten, einige sehr schöne und überzeugende Versuche. „Es ist bekannt, dass Fermente durch Alkohol gefällt werden „können, ohne die Wirksamkeit zu verlieren. Die mit Alkohol behandelte Leber, die nachher getrocknet ist, liefert ein Product, das „beliebig lange aufbewahrt werden kann.“[3]) Nimmt man nun solches Pulver der getrockneten Leber und digerirt mit Wasser von geeigneter Temperatur, so vollzieht sich in 6 bis 7 Stunden die Verwandlung des Glykogenes in Zucker. Die Hälfte dieser Verwandlung geschah in einer halben Stunde.

Noël Paton[4]) trat gegen F. W. Pavy dann wieder für die Anschauung auf, dass die Umwandlung des Glykogenes in Zucker auf einer Lebensthätigkeit der Zelle beruhe. Paton zerrieb die frische Lebersubstanz mit Sand, um das noch etwa vorhandene Leben durch Zertrümmerung der Organisation zu zerstören. Ist die Zuckerbildung ein enzymatischer Process, muss sie weiter bestehen; ist sie ein Lebensprocess, muss sie vernichtet sein. Paton deutete seine Versuche dahin, dass ein Lebensprocess im Spiele sei. F. W. Pavy[5]) bewies aber durch zahlreiche Versuche, dass Paton's Auffassung der Begründung entbehre.

Gegen die Lehre der fermentativen Zuckerbildung wurde ferner geltend gemacht, dass bei den bisherigen Versuchen die Einwirkung von Mikroorganismen nicht ausreichend ausgeschlossen gewesen sei, sowie dass die bekannten Enzyme des thierischen Körpers aus Glykogen nur Dextrine und Maltose erzeugen, während in der Leber nur Traubenzucker nachgewiesen sei. Dastre[6]) versuchte nun, durch Erwärmen der Leber auf 55 °, durch 10 % Natriumborat oder Abkühlung das Leben der Zellen zu zerstören in der Voraussetzung, das die Enzyme hierdurch nicht geschädigt würden. Weil in dieser Art behandelte Leberextracte keine Zuckerbildung zeigen, schliesst Dastre, dass diese auf einem Lebensprocess beruhe. Dastre's

1) M. Foster, Text-book of Physiology, appendix by Sheridan Lea p. 58, 98.

2) Dr. N. Paton, Hepatic Glycogenesis. Transactions of the Roy. Soc. 1894.

3) F. W. Pavy, The Physiology of the Carbohydrates. An Epicriticism p. 74 ff. 1895.

4) Noël Paton, On hepatic glycogenesis. Phil. Transact. vol. 185 B p. 233. 1894.

5) F. W. Pavy, The Physiology of the Carbohydrates. An Epicriticism p. 73 ff. 1895.

6) Dastre, Archives de Physiologie [4] 1. p. 69. 1888.

Voraussetzung, dass das unbekannte Leberferment bei 50° nicht zerstört werde, ist unerwiesen, und bald wurde die Frage auch durch zweckmässigere Methoden zu Gunsten der fermentativen Natur der Zuckerbildung entschieden.

E. Salkowski[1]) hat darauf aufmerksam gemacht, dass wir „in dem Chloroform in wässeriger Lösung ein ausgezeichnetes Mittel „besitzen, um die Wirkung löslicher Fermente von der Wirkung „organisirter Fermente und der Wirkung lebenden Protoplasmas „überhaupt zu unterscheiden, da das Chloroform jede Protoplasma- „wirkung aufhebt, die Wirkung der Enzyme oder löslichen Fermente „aber bestehen lässt.“ Schon 1889 hatten E. Salkowski[2]) und Otto Nasse[3]) gezeigt, dass die Zuckerbildung auch in Chloroformwasser sich vollzieht und von einem löslichen Fermente abhängt. Der wichtigste Versuch von E. Salkowski ist folgender[4]):

„Einem eben durch Verbluten getödteten Kaninchen, welches „17 Stunden vor dem Tode 10 g Rohrzucker in Wasser gelöst in „den Magen erhalten hatte, wird die Leber entnommen, nach Be- „seitigung der Gallenblase und der grossen Gallengänge zerhackt „und zerrieben, 2 Antheile zu je 23 g abgewogen, der eine An- „theil mit 400 ccm Chloroformwasser in eine Flasche gebracht (Haupt- „versuch A), der andere durch Eintragen in siedendes Wasser sterili- „sirt, dann mit 440 ccm Chloroformwasser in eine Flasche gebracht, „beide Antheile 68 Stunden digerirt, dann filtrirt und nachgewaschen. „Der Auszug der Leber von A ist hellgelb, völlig klar, der Auszug „B stark opalisirend. Beide Auszüge werden eingedampft auf 100 ccm „gebracht, durch trockene Filter filtrirt.

„Der Auszug enthält	bei A	bei B
„Zucker	reichlich	Spuren
„Glykogen	Null	reichlich.

„Die quantitativen Bestimmungen ergaben, berechnet für „1000 g Leber im Hauptversuch (A), 48,28 g Zucker, im Controll- „versuch 3,65 g.“

Bestätigt sind diese Versuche durch Arthus und Huber[5]). Diese Forscher stellten fest, dass Lösungen, welche 1% Fluornatrium

---

1) E. Salkowski, Deutsche medic. Wochenschr. 1888 Nr. 16. — Archiv f. Anat. u. Physiol. (Physiol. Abth.) 1890 S. 554.

2) E. Salkowski, Centralbl. f. d. medicin. Wissenschaften 1889 Nr. 13 S. 228.

3) Otto Nasse, Rostocker Zeitung 1889 Nr. 105.

4) E. Salkowski, Zeitschr. f. klin. Medicin 1891 S. 90. — Nochmals abgedruckt in Pflüger's Archiv Bd. 56 S. 352. 1894.

5) Arthus et Huber, Arch. de Physiol. 1892 p. 651.

enthalten, jede Zellenthätigkeit vernichten, während die Wirksamkeit löslicher Fermente nicht beeinträchtigt wird. Stücke einer ausgewaschenen Leber, welche in Fluornatriumlösung gebracht wurden, zeigten die unveränderte Zuckerbildung. Was wichtiger ist: Mit Fluornatrium bereitete Leberextracte hatten noch nach Wochen und Monaten die Fähigkeit, Glykogen in Zucker zu verwandeln.

Durch die Untersuchungen von Röhmann und Bial ist endlich noch eine Schwierigkeit beseitigt worden, welche einige Forscher in der Thatsache erblickten, dass das Leberferment sich von den bekannteren diastatischen Enzymen dadurch unterscheidet, dass es das Glykogen nicht bloss bis Maltose, sondern bis Glykose verwandelt. M. Bial bewies, dass im Blutserum, nicht in den Blutkörperchen, ein Ferment vorkommt, welches Glykogen und Stärke in Traubenzucker überführt.

„Fällt man das Blutserum mit dem 10fachen Volumen Alkohol, „verdrängt diesen durch Aether, trocknet den Eiweissniederschlag „an der Luft, so erhält man ein Pulver, welchem mit Glycerin das „saccharificirende Princip entzogen wird.“[1]) Das Saccharificationsvermögen wird durch einmaliges Aufkochen des Blutserums vernichtet; die Zuckerbildung ist zu Beginn der Einwirkung des Fermentes eine stärkere und verlangsamt sich in dem Maasse, als sich die Producte der Fermentwirkung anhäufen, wodurch diese ja allgemein charakterisirt ist. Nach Einwirkung von Blutserum auf Stärke findet man einen Reductionswerth, welcher in maximo demjenigen entspricht, welchen man beim Kochen der Stärke mit Salzsäure erhält. 100 Theile der angewandten lufttrockenen Stärke lieferten beim Kochen mit Salzsäure 86 % Zucker, während das diastatische Ferment des Blutserums 85, 87, 88 % ergab. Unter denselben Bedingungen lieferte das Pankreasferment einen Reductionswerth von etwa 50 %. Dass der durch das Serumferment gelieferte Zucker Traubenzucker ist, folgt daraus, dass nach Entfernung des Eiweisses für die Polarisation Werthe erhalten wurden, welche mit denen der Reduction unter der Annahme, dass beide durch Dextrose bedingt sind, annähernd übereinstimmten. Röhmann[2]) hat noch den durch das Blutferment erhaltenen Zucker in die krystallisirte Chlornatriumverbindung übergeführt und dieselbe identificirt durch Bestimmung des Chlorgehaltes, durch die Elementaranalyse, das Reductionsvermögen, das Gährungsvermögen, den Schmelzpunkt des Osazons. M. Bial[3]) zeigte noch,

---

1) M. Bial, Pflüger's Archiv Bd. 52 S. 149. 1892.
2) Röhmann, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 25 S. 3654. 1892.
3) M. Bial, Pflüger's Archiv Bd. 54 S. 73. 1893.

dass das Serumferment nicht unmittelbar den Traubenzucker aus Stärke bildet, indem es ihm gelang, das Vorstadium der Maltose wahrscheinlich zu machen.

Es ist also kein Grund mehr vorhanden, an der fermentativen Natur der Zuckerbildung desshalb zu zweifeln, weil das Glykogen in Traubenzucker übergeführt wird. Bial betrachtet nun das diastatische Leberferment als in die Leberzelle eingewandertes Blutferment: „Die einfachste und ungezwungenste Erklärung, auch für „die Mechanik der Zuckerbildung in der Leber des lebenden Thieres, „bildet ebenfalls die Annahme einer enzymatischen Umwandlung des „Glykogenes durch das diastatische (Blut- und) Lymphferment; eine „Auffassung, welche für die überlebende Leber als nach allen Rich- „tungen bewiesen erscheint.“ [1])

Das ist nicht begründet. Weil im Blutserum ein Ferment vorkommt, welches ähnlich wie das Leberferment wirkt, kann man nicht folgern, dass das Leberferment eingewandertes Blutferment sei. Es könnte ja ebensogut das Blutferment ausgewandertes Leberferment sein. Der Ort, wo die Enzyme entstehen, sind die lebendigen Zellen, besonders die der Drüsen. Wie wir uns die Diastase der Speicheldrüsen und des Pankreas in den Zellen der letzteren gebildet denken, so werden wir die Leberdiastase als Product der Leberzelle betrachten.

Dass Glykogen in der Leber durch Gährung in Traubenzucker übergeführt wird, kann als eine sichere Thatsache angesehen werden.

Nun behauptete Seegen aber, dass der gebildete Zucker doch nicht bloss aus Glykogen, sondern auch aus anderen Stoffen, wie z. B. Pepton, Fett u. s. w., sich bilden könne. Da die von Seegen angewandten Methoden der Glykogen- und wohl auch der Zuckeranalyse an Zuverlässigkeit viel zu wünschen übrig lassen, ist es begreiflich, dass die sichere Entscheidung der aufgeworfenen Frage ihre Schwierigkeiten hat. Eine Reihe zuverlässiger Forscher haben Seegen's[2]) Angaben nachgeprüft und nicht bestätigt. Das Ergebniss lautet, dass der in der Leber postmortal entstehende Zucker annähernd sich aus dem gleichzeitig eingetretenen Glykogenschwund erklärt. Hier sind besonders zu nennen die Arbeiten von R. Boehm und F. Hoffmann[3]), Girard[4]), N. Zuntz und Cavazzani[5]).

---

1) M. Bial, Arch. f. Anat. u. Physiol. (Physiol. Abth.) 1901 S. 255.

2) J. Seegen und F. Kratschmer, Pflüger's Archiv Bd. 22. 1880.

3) R. Boehm u. F. Hoffmann, Pflüger's Archiv Bd. 23 S. 205. 1880.

4) H. Girard, Pflüger's Archiv Bd. 41 S. 294. 1887.

5) N. Zuntz und Cavazzani, Archiv f. Anat. und Physiol. (Physiol. Abth.) 1898 S. 539.

Ueber die Einwirkung des Nervensystemes auf die Zuckerbildung in der Leber.

Ebenso hervorragend und bedeutungsvoll wie die Entdeckung des Glykogenes ist der Beweis, dass das Nervensystem einen starken Einfluss ausübt auf die Ueberführung des Glykogenes in Zucker. Die grosse Ehre beider Entdeckungen gebührt Claude Bernard allein.

Die erste hier zu betrachtende Thatsache beschreibt Cl. Bernard[1]), noch ehe er das Glykogen isolirt hatte, so: „Wenn man einen be„stimmten Punkt des verlängerten Marks ansticht bei einem Fleisch„oder Pflanzenfresser, so verbreitet sich der Zucker im ganzen „Organismus in so grosser Menge, dass er im Harn erscheint.

„Das Instrument, mit dem der Zuckerstich ausgeführt wird, be„steht (s. Figur S. 290 bei Cl. Bernard) aus einem Stahlstift, der „an seinem Ende abgeplattet und hier wie ein kleiner Meissel mit „einer scharfen Schneide versehen ist. Auf der Mitte der Schneide „erhebt sich in der Verlängerung des Stabes eine sehr scharfe, etwa „einen Millimeter hohe Spitze. Man versteht den Gebrauch des „Instrumentes, wenn man den Ort kennt, den man mit der Spitze „erreichen will.“

Der Versuch wurde zuerst am Kaninchen angestellt. Angestochen muss werden der Boden des vierten Ventrikels. Nach oben kann die betreffende Stelle begrenzt werden durch eine Linie, welche die beiden Höcker von Wenzel (Ursprung der N. acustici), nach unten durch eine Linie, welche die Ursprünge beider Vagi mit einander verbindet. Man fasst fest mit der linken Hand den Kopf des Kaninchens, während ein Assistent die vier Pfoten so hält, dass das Thier sich nicht bewegen kann. Dann setzt man die Spitze des Instrumentes in der Medianlinie auf das Os occipitis, gleich vor der Protuberantia occipitalis superior. Nun drückt man stetig mit kleinen Seitenbewegungen das Instrument durch den Knochen und beachtet, dass die Mitte der Linie, welche beide Oeffnungen der äusseren Gehörgänge verbindet, gekreuzt werden muss. Man schiebt das Instrument sehr vorsichtig in dieser Richtung vor, bis man auf die Pars basilaris stösst, worauf man zurückzieht. Es ist hierbei also der Schädel, das kleine Gehirn, die hinteren und mittleren Stränge des verlängerten Marks durchbohrt worden. Aber die Schneide des Meissels hat nicht wesentlich die Vorderstränge des Marks verletzt, weil sie nur von der Spitze durchsetzt worden sind.

---

1) Cl. Bernard, Leçons (Cours du semestre d'hiver 1854—1855) p. 289.

Es ist desshalb eine ernstere Störung vermieden worden. Hieraus ersieht man den Nutzen der über der Meisselschneide sich erhebenden Spitze. Wenn es gelungen ist, genau die Medianlinie des Bodens des vierten Ventrikels zu treffen, bemerkt man keine auffallende Störung des Wohlbefindens. 1 bis 2 Stunden nach dem Stich erscheint Zucker im Harn. Dieser künstliche Diabetes ist aber nicht dauernd, sondern verschwindet wieder. Zuweilen bleibt er beim Kaninchen nur 1 Stunde, meist 5 bis 6 Stunden, selten länger als 24 Stunden. Bei Hunden dauert der künstliche Diabetes nach dem Zuckerstich länger; Bernard beobachtete einen Fall, bei dem die Zuckerausscheidung 7 Tage andauerte[1]). Der durch den Zuckerstich bedingte Zuckergehalt des Harnes ist meist nicht hoch, sondern beträgt, wie Hédon[2]) berichtet, kaum mehr als 2 bis 3 %.

Bernard gibt an, sich überzeugt zu haben, dass nach dem Zuckerstich der Gehalt des Blutes und der Leber an Zucker zugenommen habe. Da viele Versuche verschiedener Forscher festgestellt haben, dass eine irgendwie erzielte Steigerung des Zuckergehaltes des Blutes über 0,3 % Uebertritt von Zucker in den Harn zur Folge hat, so ist von vornherein nicht daran zu zweifeln, dass der Zuckerstich den Zuckergehalt des Blutes steigert. Eine sehr ausgedehnte Untersuchung von Bock und Hoffmann[3]) hat die nach dem Zuckerstich eintretende Zunahme des Zuckergehaltes des Blutes von weniger als 0,1 bis in maximo 0,4 % festgestellt. Die angewandten Methoden der quantitativen Analyse lassen allerdings keine ausreichende Sicherheit zu.

Der Zuckerstich gelingt auch nach M. Bernhardt bei Vögeln[4]), ebenso bei Fröschen nach M. Schiff[5]).

Cl. Bernard[6]) zeigte nun ferner, dass der Zuckerstich schwierig oder nicht gelingt, wenn die Thiere längere Zeit keine Nahrung erhalten haben. Wichtige Versuche in Ergänzung von Cl. Bernard sind unter Leitung von Prof. Ludimar Hermann angestellt worden von F. W. Dock[7]).

Wenn Dock den Zuckerstich an Kaninchen ausführte, welche 4 bis 5 Tage gehungert hatten, so wurde keine Zuckerausscheidung

---

1) Cl. Bernard, Leçons (Cours du semestre d'hiver) p. 412. 1854—1855.

2) Hédon, Diabète. Dictionnaire de Physiologie t. IV p. 812.

3) Bock und Hoffmann, Experimentalstudien über Diabetes. Berlin, Oliven 1874.

4) Virchow's Archiv Bd. 59 S. 407. 1874.

5) M. Schiff, Untersuchungen über die Zuckerbildung u. s. w. Würzburg 1859.

6) Cl. Bernard, Leçons sur le Diabète p. 380. 1877.

7) F. W. Dock, Pflüger's Archiv Bd. 5 S. 571. 1872.

durch den Harn beobachtet. Controllversuche hatten gezeigt, dass diese Kaninchen nach der angewandten Hungerzeit kein Glykogen mehr in der Leber besassen oder doch nur Spuren.

Die Versuche Dock's sind im Wesentlichen durch Naunyn[1]) bestätigt worden, wenn er auch nicht so unbedingt negative Ergebnisse meldet. Das ist aber begreiflich. Denn ob ein Kaninchen nach einem Hungern von 4 bis 5 Tagen „glykogenfrei" wird, hängt wesentlich von seinem Ernährungszustande bei Beginn der Nahrungsentziehung ab.

Diese Versuche zeigen, dass die Quelle des Zuckers beim Stich in dem Glykogene gesucht werden muss; freilich folgt nicht, dass das Glykogen der Muskeln keine Rolle spielt.

Es erhebt sich nun die Frage, wie man sich die Beziehung der verletzten Medulla oblongata zu der Verwandlung des Glykogenes in Zucker zu denken hat. —

Auch dies ist wesentlich durch Claude Bernard aufgeklärt; er bewies, dass die verletzte Stelle durch das Rückenmark und die Splanchnici ihre Einwirkung auf die Leber ausübt.

Wir haben zuerst Kenntniss zu nehmen von Cl. Bernard's[2]) Entdeckung, der zu Folge die Nervi vagi das Diabetes-Centrum der Medulla oblongata anregen. Er beschreibt die Thatsache folgendermaassen:

Wenn man nach Durchschneidung der Nervi vagi am Halse den Zuckerstich ausführt, so ist er ebenso wirksam, als ob die Durchschneidung nicht stattgefunden hätte. Durch die Bahnen der Nervi vagi wird also die Wirkung des Diabetes-Centrums dem Körper nicht zugeleitet.

Wenn man desshalb nach Durchschneidung des Nervus vagus den peripherischen Stumpf desselben reizt, so beobachtet man keinerlei Glykosurie; wenn man aber den centralen Stumpf, der noch mit der Medulla oblongata zusammenhängt, elektrisch reizt, wird wie beim Zuckerstich Glykosurie erzeugt. Als Beispiel führt Cl. Bernard folgenden Versuch an. Bei einem in voller Verdauung befindlichen Hunde elektrisirte er die beiden oberen Stümpfe der Nervi vagi möglichst kräftig während 6 bis 10 Minuten. Nach einer Ruhezeit von 1 Stunde elektrisirte er auf's Neue. Bei der Reizung des rechten Vagus trat Erbrechen von Speisen auf und Stillstand der Athembewegungen, bei der Reizung des linken Vagus fehlten die Brechbewegungen, und der Stillstand der Athembewegungen wurde

---

1) B. Naunyn, Archiv f. exper. Pathol. und Pharmak. Bd. 3 S. 85.
2) Cl. Bernard, Leçons (Cours du semestre d'hiver 1854—1855) p. 325.

nicht so leicht erzielt. Nach 1 Stunde elektrisirte man nochmals und entnahm dann sofort Harn mit dem Katheter. Der Harn, der vorher sauer gewesen, war alkalisch geworden und enthielt sehr deutlich Zucker. Den nächsten Tag war das Thier noch am Leben. Der Harn zeigte noch alkalische Reaction, enthielt aber keinen Zucker mehr. Als man den folgenden Tag, nachdem der Hund gestorben war, die Section machte, enthielt weder die Leber noch irgend ein anderer Theil des Körpers Zucker.

Der Versuch wurde dann in der Art wiederholt, dass bei einem in Verdauung begriffenen Hunde die beiden centralen Stümpfe der Nervi vagi elektrisirt wurden, so dass Glykosurie entstand. Nunmehr wurde das Thier sofort durch Zerstörung der Medulla oblongata getödtet und festgestellt, dass der Zucker durch den ganzen Körper sich verbreitet hatte: im Blut der Pfortader, der Lebervenen, des rechten und linken Herzens. Am meisten Zucker fand sich im Blut der Lebervenen. Der Liquor pericardii war sehr zuckerreich. Das Gewebe der Leber enthielt 1,415 % Zucker.

An dieser Stelle ist nun die weitere Entdeckung Claude Bernard's zu erwähnen, dass die Durchschneidung der Nervi vagi am Halse die Leber zuckerfrei macht. Daraus folgert er, dass das Diabetes-Centrum in der Medulla oblongata einer fortdauernden Anregung durch die Vagi bedarf, um die Zuckerbildung zu veranlassen. Claude Bernard hält mit Recht die Zuckerbildung nach Vagusreizung für einen reflectorischen Vorgang. Er glaubt ferner, dass die Lungenäste des Vagus die auf das Diabetes-Centrum wirkenden Fasern enthalten. Denn wenn die Nervi vagi über der Leber und unter der Lunge durchschnitten werden, so hat dies keinen Einfluss auf die Zuckerbildung in der Leber. Durch ein sehr sinnreiches Verfahren[1]) führt Cl. Bernard die Section der N. vagi in der Brusthöhle aus, tödtet das Thier am folgenden Tage und zeigt, dass die Leber den gewöhnlichen Zuckergehalt besitzt. Dieser Gegenstand wird später nochmals erörtert werden. E. Külz[2]) hat den Vagus nach seinem Durchtritt durch das Zwerchfell untersucht und behauptet, dass er sich genau so wie der Halsvagus verhalte. Es fehlen aber alle näheren Angaben, und ebenso vermisst man einen Hinweis auf den Widerspruch mit Cl. Bernard.

Cl. Bernard's bedeutungsvolle Entdeckung der vom N. vagus aus anzuregenden reflectorischen Zuckerbildung ist von C. Eckhard[3])

---

1) Cl. Bernard, Leçons (Cours du semestre d'hiver 1854—1855) p. 328 ff. Siehe auch p. 405.

2) E. Külz, Pflüger's Archiv Bd. 24 S. 100. 1881.

3) C. Eckhard, Beiträge zur Anatomie und Physiologie Bd. 8 S. 77. 1879.

einer eingehenden Nachprüfung unterzogen worden, die eine Mittheilung verdient. C. Eckhard hebt zuerst hervor, dass schon die blosse Durchschneidung selbst nur eines Vagus eine kurzdauernde Glykosurie bedinge, vorausgesetzt, dass der Versuch an einem gut genährten Thier ausgeführt wird. Offenbar ist Voraussetzung für das Gelingen des Versuches, dass Glykogen in ausreichender Menge sich in der Leber angehäuft findet. Ein schöner und belehrender Versuch C. Eckhard's ist folgender: Der Harn eines gesunden und kräftigen Kaninchens erwies sich als zuckerfrei. Um 9 Uhr 8 Minuten wird der linke N. vagus durchschnitten. Nach 1 Stunde werden dem Thiere 17 ccm eines zuckerreichen Harns entnommen. Nach 2 Stunden enthielt der Harn nur noch Spuren von Zucker.

Nun wurde das centrale Ende des linken Vagus während $^{3}/_{4}$ Stunden in Zeiträumen von 5 zu 6 Minuten jedes Mal $1^{1}/_{2}$ Minute gereizt. Sogleich nach Abschluss der Reizung ergaben 14 ccm Harn des Thieres, mit Fehling'scher Lösung behandelt, einen Zuckergehalt, der bei Weitem denjenigen übertraf, der vorher nach blosser einmaliger, durch den Schnitt bedingter Vagusreizung erhalten worden war. Der in den nächsten 3 Stunden abgesonderte Harn blieb zuckerhaltig. Nachdem nun die Hautwunde verschlossen worden war, wurde das Thier sich selbst überlassen. Der am folgenden Morgen gesammelte Harn war zuckerfrei. Als nun, wie am vorhergehenden Tage, die elektrische Reizung $^{3}/_{4}$ Stunden lang wiederholt wurde, trat auf's Neue Diabetes ein, der durch mehrere Stunden verfolgt wurde. So behandelte C. Eckhard das Thier noch mehrere auf einander folgende Tage. Morgens enthielt der Harn keinen Zucker; nach der Reizung trat er wieder auf und dauerte mehrere Stunden an. Damit ist die reflectorische Erregung des Diabetes durch Reizung des centralen Vagusendes bewiesen, und C. Eckhard bemerkt mit Recht, dass der bisweilen nach der einfachen Vagussection auftretende, aber schnell vorübergehende Diabetes gleichfalls als ein reflectorischer anzusehen sei.

Die Erregung des Diabetes-Centrums könnte nun auf alle Theile des Körpers wirken, welche Glykogen enthalten oder auch andere Kohlehydrate. Claude Bernard hat nun aber gezeigt, dass das Centrum nur auf die Leber wirkt, und zwar durch **Vermittlung des Nervensystemes.** Claude Bernard[1]) bewies dies, indem er das Rückenmark in verschiedener Höhe unter der Medulla oblongata durchschnitt, wodurch die Wirkung des Diabetes-Centrums entweder fortbesteht oder aufgehoben ist.

1) Cl. Bernard, Leçons (Cours d'hiver 1854—1855) p. 330.

Die leitenden Bahnen liegen in den oberen Theilen des Rückenmarks: denn die Durchschneidung desselben unter dem ersten Dorsalwirbel hebt die Einwirkung des Diabetes-Centrums auf die Zuckerbildung auf. Hier habe ich den Sinn übersetzt, wie ich ihn verstehe. Cl. Bernard[1]) drückt sich undeutlicher aus: „Les „régions supérieures de la moëlle pouvaient seules être mises en „cause: car en dépassant la première vertèbre dorsale, je ne pro-„duisais plus le phénomène." „Die wirksame Erregung", so fährt Cl. Bernard fort, „pflanzt sich also im Rückenmark bis zur Höhe „des ersten Dorsalwirbels fort, von wo aus sie den einzigen zur „Leber führenden Weg einschlägt, den Nervus splanchnicus major „und minor, Aeste des Sympathicus. Die Nerventhätigkeit wird also „immer zuletzt auf das Lebergewebe übertragen."

F. W. Pavy[2]) zeigte in Uebereinstimmung mit Cl. Bernard, dass durch Reizung des Rückenmarks in der Höhe der Brachialanschwellung Glykosurie hervorgerufen werden kann.

Eine höchst werthvolle Bestätigung von Cl. Bernard lieferte C. Eckhard[3]) zunächst durch den sicheren Nachweis, dass der Zuckerstich nach Durchschneidung der N. vagi und N. sympathici am Halse wirksam bleibt, während die Durchschneidung beider N. splanchnici den Zuckerstich unwirksam macht. Weil bei diesem Versuch das centrale Nervensystem noch auf den ganzen Körper wirken kann, da nur das Gebiet der N. splanchnici ausgeschlossen ist, liegt der strenge Beweis vor, dass die bedeutenden Glykogenmassen, welche nicht der Leber angehören, beim Zuckerstich unbetheiligt sind. **Der Zuckerstich wirkt also durch Innervation auf der Bahn der Nervi splanchnici nur auf und durch die Leber.**

Dieser Satz ist zu wichtig, als dass wir nicht die Beweise genau betrachten müssten.

Wenn man die N. splanchnici durchschneidet und dann den Zuckerstich unwirksam findet, so kann das seinen Grund haben darin, dass nicht die richtige Stelle auf dem Boden des vierten Ventrikels getroffen worden ist, oder darin, dass die Durchschneidung der N. splanchnici misslungen ist. Beide Fälle sind sogar Cl. Bernard[4]) vorgekommen, wie er genau erzählt.

---

1) Cl. Bernard, Leçons sur le Diabète p. 371. 1877.

2) F. W. Pavy, Diabetes mellitus. 1864.

3) C. Eckhard, Beiträge zur Anatomie und Physiologie Bd. 4 S. 138.

4) Cl. Bernard, Leçons sur la Physiologie et la Pathologie du Système Nerveux t. 2 p. 528. (Misslungene Piqûre.) — p. 439. (Misslungene Durchschneidung der N. splanchnici.)

C. Eckhard[1]) hat desshalb ein neues Verfahren ausgearbeitet, um den Zuckerstich beim Kaninchen mit sicherem Erfolge auszuführen. Er legt den Boden des vierten Ventrikels nach Entfernung der Membrana obturatoria zwischen Os occipitis und Atlas ganz frei, so dass er die Stelle sieht, welche angestochen werden muss. Eckhard hatte nunmehr keinen Misserfolg mehr. Er durchschnitt die Nervi splanchnici unter dem Zwerchfell und ausserhalb des Saccus peritonaei. — Das geschah wieder nicht subcutan, sondern nach blossgelegten Nerven. Nach dieser Durchschneidung war der Zuckerstich ausnahmslos unwirksam.

Bei dem nur reflectorisch auf die Leber wirkenden Nervus vagus hatte C. Eckhard gefunden, dass die blosse Durchschneidung genügt, um öfter eine kurzdauernde Glykosurie zu erzeugen, die als Reizungsdiabetes angesehen wurde. Nach v. Graefe[2]) und V. Hensen[3]) ist das Gleiche der Fall bei den N. splanchnici. C. Eckhard sagt, er habe Hunderte von Durchschneidungen der Nervi splanchnici gemacht und niemals eine Glykosurie nachfolgen sehen. — Nunmehr reizte C. Eckhard[4]) die N. splanchnici auf elektrischem Wege unter allen Erfolg versprechenden Abänderungen. Unbegreiflicher Weise trat niemals Glykosurie auf. Der Nerv also, welcher nach dem Zuckerstiche die Erregung auf die Leber überträgt und sie zur Zuckerbildung veranlasst, scheint durch die künstliche elektrische Reizung nicht angeregt werden zu können.

C. Eckhard[5]) hat diese Widersprüche zum Theil aufgeklärt durch eine Entdeckung, welche für die allgemeine Nervenphysiologie von grosser Bedeutung ist. Durch sehr geschickte und schonende Operationsmethoden legte er die einzelnen Brustganglien und das unterste Halsganglion des Nervus sympathicus bloss. Wenn er nun die Nervenbahnen, welche zwei Ganglienknoten mit einander verbinden, durchschnitt, erhielt er niemals Glykosurie. Wenn er aber das unterste Halsganglion durchschnitt, folgte ein reichlicher Diabetes, der sich an Bestimmtheit mit dem durch die Bernard'sche Piqûre erzeugten vollkommen misst. Er erreicht seine Höhe innerhalb der beiden ersten Stunden nach der Operation, klingt in 4 bis 5 Stunden merklich ab und hinterlässt nach dieser Zeit nur noch schwache Spuren, die sich jedoch bis 24 Stunden nach dem wirksamen Ein-

1) C. Eckhard, Beiträge zur Anatomie und Physiologie Bd. 4 S. 11 u. ff. 1869 und Bd. 8 S. 77. 1879.

2) Krause, Annotationes ad Diabetem. Halis Saxonum 1863.

3) C. Eckhard, Beiträge u. s. w. Bd. 4 S. 7. 1869.

4) C. Eckhard, Beiträge u. s. w. Bd. 4 S. 10.

5) C. Eckhard, Beiträge u. s. w. Bd. 4 S. 11 u. ff.

griff erhalten können. Die Durchschneidung des ersten und zweiten Brustganglions hatte denselben, aber schwächeren Erfolg. Die übrigen Ganglien wurden nicht in dieser Weise behandelt, weil sie zu schwierig erreichbar sind. C. Eckhard hat nun auch die Rami communicantes zum untersten Hals- und obersten Brustganglion durchschnitten und auch hierdurch, aber nicht constant, Glykosurie erzeugt.

Die räthselhafte Thatsache, dass nicht von den Fasern der N. splanchnici aus, wohl aber von den Ganglienknoten aus, durch welche die Fasern der N. splanchnici hindurchziehen, bei Reizung eine Erregung der Leber, d. h. Zuckerbildung veranlasst werden kann, hat manches Analogon. Es ist bekannt, dass nach Heilung einiger motorischen Lähmungen beim Menschen zuweilen Zustände der vorher gelähmten Nerven eintreten, so dass der auf dieselbe wirkende elektrische Reiz sie nicht erregt, während der Wille sehr leicht denselben Nerven in Thätigkeit zu versetzen vermag, so dass sich die von ihm beherrschten Muskeln zusammenziehen. — Die von den Ganglienzellen ausgehende Innervation scheint der Molekularbewegung, welche als Nervenfaserregung auftritt, eine besondere Form verleihen zu können, so dass sie mehr vermag als ein äusserer, die Nervenfaser unmittelbar treffender Reiz. Meines Erachtens liegt hier ein interessantes Räthsel vor. —

Eine Bestätigung der soeben mitgetheilten Thatsachen wurde durch Marc Laffont[1]) geliefert. Er zeigte, dass der Zuckerstich in der That unwirksam ist, wenn man vor Ausführung desselben die Wurzeln der drei ersten Dorsalnervenpaare ausreisst. — Sehr interessant ist, dass die durch den ausgeführten Zuckerstich bereits eingetretene Glykosurie wieder aufgehoben wird, wenn man die drei ersten Dorsalnervenpaare zerstört. Man sieht daraus, dass von dem gereizten Diabetescentrum ein Strom von Erregung der Leber fortwährend zufliesst und seinen Weg durch die Bahnen der N. splanchnici einschlägt.

Wichtige ergänzende, auf das Rückenmark bezügliche Versuche verdanken wir noch C. Eckhard[2]).

Nach Durchschneidung des Rückenmarks in der Höhe des 9. bis 11. Wirbels[3]) (2. bis 4. Brustwirbels) war der Zuckerstich noch wirksam. Aus der unteren Region des Halsmarks und obersten

---

1) Marc Laffont, Journ. de l'anatomie et de la physiologie t. 16 p. 347.

2) C. Eckhard, Beiträge u. s. w. Bd. 8 S. 87. 1879.

3) An einer anderen Stelle (S. 89 a. a. O.) sagt C. Eckhard, dass der Zuckerstich unwirksam wird, wenn das Rückenmark in der Gegend des 10. bis 11. Wirbels (3. bis 4. Brustwirbels) durchschnitten wird.

Region des Dorsalmarks treten also noch hinreichend viele Fasern zum N. splanchnicus aus, um die durch den Zuckerstich bedingte Erregung mit genügender Stärke der Leber zuzuführen. Weil Fasern aber noch tiefer vom Rückenmark zum Splanchnicus übertreten, ist es begreiflich, dass die Durchschneidung tieferer Theile des Rückenmarks diese Fasern vorübergehend reizt und eine kurzdauernde Glykosurie erzeugt. C. Eckhard beobachtete, dass nach Durchschneidungen vom 11. bis 16. Wirbel (4. bis 9. Dorsalwirbel) kurzdauernde Glykosurie öfter, aber nicht immer beobachtet wird.

Es möge hier noch hervorgehoben werden, dass nach Emil Cavazzani[1]) durch Reizung des Plexus coeliacus eine Zuckerbildung in der Leber angeregt werden kann, die sich auf Kosten des Glykogenes vollzieht.

Es ist hier am Platze, eines Versuches von Cl. Bernard[2]) zu gedenken, der sich auf das Verschwinden des Leberzuckers bezieht bei einem Thiere, dessen Rückenmark unter dem Ursprung der Nervi phrenici und über der Brachialanschwellung durchschnitten wird. Dieser Versuch wirft vielleicht auch ein Licht auf das Verschwinden des Leberzuckers nach Durchschneidung der Nervi vagi am Halse. Zum Gelingen ist es vortheilhaft, 8 bis 10 Stunden nach Durchschneidung des Rückenmarks die Thiere zu tödten. Nimmt man dann schnell die Leber heraus, so lässt sich kein Zucker in ihr nachweisen. Da die Temperatur des Thieres in Folge der Rückenmarkstrennung sehr stark gesunken ist, liegt die Möglichkeit vor, dass dies der Grund ist, wesshalb das diastatische Ferment nicht wirkt. Und in der That wächst schnell der Zuckergehalt, wenn man die Leber auf die Temperatur von 35 bis 40° C. bringt. Obwohl also bei diesem Versuch das Zuckercentrum viele Stunden nicht mehr auf die Leber gewirkt hat, enthielt sie doch Ferment.

Bei der Betrachtung des Nerveneinflusses auf die Zuckerbildung der Leber möge noch darauf hingewiesen werden, dass der Diabetes, welcher durch Eingabe von Morphium oder durch Einflössen von 1 %iger Kochsalzlösung in das Gefässsystem erzeugt wird, ebenfalls nicht zu Stande kommt, wenn vorher die Nervi splanchnici durchschnitten worden sind. Wahrscheinlich üben Morphium und Chlornatrium also eine erregende Wirkung auf das Zuckercentrum der Medulla oblongata aus. Die auf den Morphiumdiabetes bezüglichen

---

1) Emil Cavazzani, Pflüger's Archiv Bd. 57. 1894.
2) Cl. Bernard, Leçons (Cours d'hiver 1854—1855) p. 363 ff.

Versuche sind von C. Eckhard[1]), die über Chlornatriumdiabetes von E. Külz[2]) angestellt.

Der Chlornatriumdiabetes wurde beim Kaninchen hervorgerufen durch Einleitung von 1%iger ClNa-Lösung in das Blut. Wunderbar merkwürdig erscheint, dass derselbe Versuch mit einer 1%igen Lösung von Bromnatrium oder Jodnatrium wohl Polyurie, aber keine Glykosurie erzeugte. Im Widerspruch hiermit beobachtete M. H. Fischer[3]) Glykosurie nach Injection von 1/6 normaler NaCl-Lösung und aequimolekularen Lösungen von JNa, BrNa, NO_3Na, die durch Citrat verstärkt, durch $CaCl_2$ gehemmt wird.

Dahingegen wirkte essigsaures Natrium wie ClNa und erzeugte Glykosurie, die aber nicht mehr eintrat, wenn die Splanchnici vorher durchschnitten waren. Das essigsaure Natrium bewirkte auch beim Hunde Glykosurie, während Chlornatrium versagte.

Beim Kaninchen erregte die Einflössung der Lösungen von kohlensaurem Natrium, von valeriansaurem Natrium und von bernsteinsaurem Natrium Glykosurie[4]).

Diese Versuche machen es sehr wahrscheinlich, dass gewisse Salze, sowie viele andere Substanzen Glykosurie erzeugen, weil sie das Zuckercentrum der Medulla oblongata reizen. Denn die Durchschneidung der N. splanchnici hebt die Wirkung auf.

Zu den auf nervöser Grundlage stehenden Diabetesarten gehört auch noch der durch Strychnin erzeugte. In einer werthvollen Untersuchung hat O. Langendorff[5]) mit seinem Schüler Franz Gürtler[6]) gezeigt, dass die Vergiftung keinen Diabetes bewirkt, wenn das Rückenmark mit Schonung seiner obersten Partieen exstirpirt worden ist. Auch hier ist es die Leber, welche den Zucker zur Glykosurie liefert. Denn die Vergiftung entleberter Frösche macht keinen Diabetes, und derselbe ist im Allgemeinen um so kräftiger ausgeprägt, je reicher die Leber an Glykogen ist. Das wird ferner bezeugt durch Vergleichung des mittleren Lebergewichtes normaler mit dem diabetischer Frösche. Zu beachten ist dabei, dass, wie Langendorff beweist, das Lebergewicht dem Glykogen-

---

1) C. Eckhard, Beiträge u. s. w. Bd. 8 S. 77. 1879.

2) E. Külz, Eckkard's Beiträge Bd. 6 S. 177. 1872.

3) M. H. Fischer, University of California. Physiology I, 12 p. 87. 1904. — Physiol. Centralblatt für 1904. S. 264.

4) E. Külz, C. Eckhard's Beiträge Bd. 6 S. 140 ff. 1871.

5) O. Langendorff, Arch. f. Physiol. 1886, Suppl. S. 280.

6) F. Gürtler, Der Strychnin-Diabetes. Inaugural-Dissertation. Königsberg 1886.

gehalt nahezu proportional wächst. Der Vergleich ergab für den Procentgehalt der Leber auf 100 Theile des Körpergewichts bei Winterfröschen:

	Normal	Diabetisch
Mittel	5,4 %	3,7 %
Minimum . . .	3,6 %	2,5 %
Maximum . .	8,6 %	5,1 %

O. Langendorff zeigte noch, dass der durch die Vergiftung erzeugte Tetanus keineswegs die Ursache des Diabetes ist. Denn wenn man mit grossen Strychnindosen die Thiere vergiftet, so tritt nach der Entdeckung von H. Roeber[1]) und Paul Bongers[2]) Lähmung des motorischen Nerven, aber kein Tetanus ein, und trotzdem erscheint die Glykosurie stärker, als wenn Tetanus eingetreten wäre, weil, wie O. Langendorff wohl mit Recht meint, durch die Muskelcontraction ein Theil des Zuckers verbraucht wird. — Durch Curare gelähmte, aber nicht diabetische Frösche werden nach O. Langendorff[3]) durch Strychnin auch diabetisch, obwohl dabei keine Spur von Krampf auftritt. Der Versuch ist wohl nicht ganz überzeugend, weil Curare gewöhnlich allein schon ohne Strychnin Diabetes erzeugt.

Die bisherigen Versuche haben gezeigt, dass der Zuckerstich sowie viele Nervenreizungen desshalb Glykosurie bedingen, weil die Zuckerbildung in der Leber angeregt wird.

Dass nur die Leber dabei betheiligt ist, folgt noch daraus, dass, wie Moos[4]) 1860 nachwies, der Zuckerstich unwirksam bleibt, wenn die Gefässe der Leber unterbunden worden sind.

Die gleiche wichtige Thatsache wird noch durch Versuche bestätigt, welche Moritz Schiff[5]) schon 1859 an Fröschen und Kröten angestellt hat. „8 gleich grosse Rana und 8 Pelophylax wurden „durch Zuckerstich diabetisch gemacht. Nach 2 bis 4¾ Stunden „hatte ich bei allen den Zucker im Urin nachgewiesen. Nun wurde „bei allen die Leber blossgelegt und aus der Bauchwunde heraus„gezogen, bei allen wurden alle Gefässe der Leber und der Gallen„gang von einer gemeinschaftlichen Fadenschlinge umgeben, aber „nur bei je 4 beider Arten wurde die Fadenschlinge zugeschnürt „und blieb liegen; bei den anderen wurde sie wieder weggenommen.

---

1) H. Roeber, Arch. f. Physiol. 1870 S. 615.
2) P. Bongers, Arch. f. Physiol. 1884 S. 331.
3) O. Langendorff, Arch. f. Physiol. 1884 S. 273.
4) Moos, Arch. f. wissensch. Heilkunde Bd. 4 S. 37.
5) Moritz Schiff, Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber S. 76. Würzburg 1859.

„Dann wurde allen die Unterleibwunde sehr sorgfältig mit enger „Naht geschlossen. Die mit abgeschnürter Leber zeigten bald darauf „den Zucker im Harn beträchtlich vermindert, und nach 3 Stunden „war er bei keinem mehr nachzuweisen. Uebrigens benahmen sich „die Thiere sehr munter, zeigten sich gesund und überlebten mit „Ausnahme eines Weibchens von Pelophylax noch längere Zeit. „Bei den anderen, denen die Fadenschlinge wieder weggenommen „worden, dauerte die Zuckersecretion normal und unverändert bis „in den 4. Tag hinein. Also nicht die blutige Operation, sondern „der Mangel der Leber liess in jenen Fällen den Diabetes auf- „hören, sobald das Blut nach 3 Stunden nicht mehr mit Zucker „gesättigt war.

„Es ist also erwiesen, was Bernard **vermuthet hatte,** „dass der Zucker beim künstlichen Diabetes nur aus „der Leber stammt."

Welches war nun die Auffassung Claude Bernard's über das Wesen des künstlichen Diabetes, welcher durch den Zuckerstich hervorgebracht wird?

„Ich fasse meine Ansicht zusammen," bemerkt er[1]), „indem ich „sage: **Der künstliche Diabetes ist durch eine Reizung und „nicht durch eine Lähmung bedingt."**

Das ist unzweifelhaft richtig. Denn die vorübergehende Wirkung des Stiches und das Verschwinden des Zuckers in Zeit weniger Stunden, innerhalb welcher eine Heilung der verwundeten Stelle unmöglich ist, die Thatsache, dass nach dem Verschwinden der Wirkung des Zuckerstiches bei demselben Thier dieselbe Wirkung durch einen zweiten Zuckerstich wieder hervorgerufen werden kann, ja, dass dies ein drittes Mal und mehr möglich ist, ferner dass vom Nervus vagus aus durch Reizung, nicht aber durch Lähmung desselben Glykosurie bewirkt wird, lassen keinen Zweifel, dass wir es mit einer Reizung zu thun haben.

Hierfür spricht auch sehr, dass nach den Untersuchungen von Moritz Schiff[2]) der Zuckerstich nicht wirksam ist, wenn er an einem in Aethernarkose befindlichen Thiere die Operation ausführt. Denn natürlich wird die durch die Narkose gelähmte Nervensubstanz nicht erregt. — Wenn man aber den Zuckerstich bei Fröschen oder Kröten in das Werk setzt, nachdem die Narkose verschwunden ist, tritt Glykosurie ein.

---

1) Cl. Bernard, Leçons sur le Diabète p. 397. 1879.

2) Moritz Schiff, Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber u. s. w. S. 101. Würzburg 1859.

Es kann also kein Zweifel sein: Der künstliche Diabetes durch Zuckerstich ist die Folge einer nervösen Erregung der Leber.

Claude Bernard dachte sich nun, dass die Nerven die Blutcirculation steigern, indem sie Gefässerweiterung und Temperatursteigerung veranlassen, wodurch die Wirksamkeit des Fermentes auf das Glykogen sehr gesteigert würde:

„Der Einfluss des Curare, des Morphiums wie des Zuckerstiches", sagt Bernard[1]), „käme schliesslich auf eine Wirkung auf die Blut-„gefässe hinaus. Diese Wirkung ist keine unmittelbare: sie vollzieht „sich durch die Vermittlung des Nervensystemes, d. h. durch die „vasomotorischen und andere Nerven. Der Zuckerstich würde also „ein Centrum vasomotorischer Nerven beeinflussen. — — — Die „Folge würde die Steigerung der Blutcirculation in den Organen des „Unterleibes sein, die Verstärkung der Drüsenabsonderungen, des „**Zuckers in der Leber**, der Harnfiltration in der Niere. Also „Glykosurie und Polyurie, d. h. Diabetes.

„Kurz gesagt: in der Leber findet sich das Geheimniss des „künstlichen Diabetes, mag er durch Curare oder den Zuckerstich „hervorgerufen sein.

„Der Mechanismus der Erzeugung bestände in einer Steigerung „der Blutcirculation des Organes, wodurch eine Zunahme der Zucker-„bildung verursacht wird."

Claude Bernard beruft sich auf die mit der Reizung der Chorda tympani gleichzeitig eintretende Steigerung der Speichelsecretion und Blutcirculation in der Glandula submaxillaris. Wir wissen aber heute auf Grund einer ausgezeichneten Arbeit von Rudolf Heidenhain[2]), dass nach Vergiftung mit Atropin die Reizung des N. sympathicus cervicalis eine Secretion der Glandula submaxillaris erzeugt, obwohl die Blutcirculation stark herabgesetzt ist; wir wissen, dass in diesem Falle die Reizung der Chorda tympani zwar Steigerung der Blutcirculation, aber keine Secretion bewirkt. Die Reizung der Chorda tympani soll auch nach Aufhören des Kreislaufs noch Speichelabsonderung erzeugen. Es ist sicher, dass specifische Absonderungsnerven bei den verschiedenen Drüsen bestehen, welche in ihrer Thätigkeit durch geeignete Aenderungen der Blutcirculation gewöhnlich allerdings unterstützt werden.

Die Analogie spricht also dafür, dass in der Bahn der N. splanchnici nicht bloss Gefässnerven für die Leber, sondern auch

---

1) Cl. Bernard, Leçons sur le Diabète p. 388 ff. 1877.

2) Rudolf Heidenhain, Pflüger's Archiv Bd. 5 S. 309. 1872 und Bd. 9 S. 335. 1874.

solche verlaufen, deren specifische Energie darin besteht, die Zuckerbildung in der Leber anzuregen. Die letztere ist bedingt durch die Einwirkung des diastatischen Fermentes. Also vermittelt der auf die Zellsubstanz wirkende Nerv, da alle Innervation Spaltung von Molekülen bedingt, die Entstehung des Fermentes, welches ein Zersetzungsproduct des Protoplasmas ist. Claude Bernard hat wohl auch daran gelegentlich gedacht, dass durch die Einwirkung der Nerven eine Mischung präexistirenden Fermentes mit Glykogen veranlasst werde, was natürlich die Zuckerbildung bedingen müsste. Meine Vorstellung entspricht — glaube ich — mehr dem Wesen der Innervation. — Uebrigens hat schon O. Langendorff[1]) mit Rücksicht auf die Natur der zuckerbildenden Innervation der Leber ähnliche Ansichten geäussert.

Sie machen es verständlich, dass die bei der Tödtung eines Thieres auftretenden heftigen Krämpfe auch mit einer starken Innervation der Leber sich verknüpfen, die in Bildung reichlicher Fermentmengen ihren Ausdruck findet und die schnelle Anhäufung von Zucker zur nothwendigen Folge hat. Mit dem Absterben der Leber hat die Neubildung von Ferment ein Ende. Falls nun dieses diastatische Ferment bei seiner Wirksamkeit sich nicht zersetzen sollte — was doch möglich ist —, so liegt es ja in dem Wesen aller Gährungserscheinungen, dass mit dem Anwachsen der Gährungsproducte in der Mischung die Kraft der Gährung allmählich abnimmt. —

Die Zuckerbildung in der Leber wäre hiernach durch einen echten Lebensprocess bedingt, insofern, als der letztere das Ferment liefert.

Unsere Vorstellung würde eine befriedigende Erklärung von der durch Bernard gemeldeten Thatsache geben, dass nach Durchschneidung der Nervi vagi am Halse der Zucker in der Leber verschwindet. Bernard stellte sich ja vor, dass von den Lungenästen des N. vagus aus das Zuckercentrum in der Medulla fortwährende Erregungen empfange, die reflectorisch nach der Leber weitergeleitet werden. Mit dem Wegfallen der Innervation hört die Fermentbildung auf, und demgemäss bildet sich nach dem Tode des Thieres kein Zucker aus dem vorhandenen Glykogen oder doch wegen etwaiger Fermentspuren nur sehr wenig. Die Durchschneidung der N. vagi am Hals ist aber von so vielen Störungen begleitet, dass die gegebene Erklärung nur als eine hypothetische in Betracht kommen kann.

Nachdem wir unseren Standpunkt klargelegt haben, erscheint es leicht verständlich, dass auch noch andere als die bisher betrachteten Provinzen des Nervensystems bei der Zuckerbildung in Betracht

1) O. Langendorff, Arch. f. Physiol. 1886. Suppl. S. 277.

kommen können. Denn aus allen Theilen des Organismus pflanzen sich Erregungen leicht nach der Medulla oblongata fort, um die verschiedensten Centra zu beeinflussen. Es ist desshalb zu erwarten, dass manche dieser Beziehungen keine nothwendigen sind, woraus sich einige Widersprüche in den Angaben verschiedener Beobachter erklären. Auch bleibt heute zu beachten, dass nach den wichtigen Untersuchungen von Prof. J. P. Pawlow[1]) in St. Petersburg gewisse, wie es scheint, psychische Einwirkungen eine starke Verstimmung des Nervensystems in so hohem Maasse zu erzeugen vermögen, dass die kunstgerecht ausgeführte Reizung eines Nerven vollkommen erfolglos bleibt, obwohl sie vollen Erfolg gehabt haben würde, wenn das Nervensystem sich unter normalen Verhältnissen befunden hätte. Wie oft haben die Physiologen durch Reizung des N. vagus Absonderung des Magensaftes erzeugen wollen, ohne dass jemals ein Erfolg eintrat! J. P. Pawlow führte aber den Versuch mit positivem Erfolge aus und lehrte die nothwendigen Vorsichtsmaassregeln, welche das Gelingen verbürgen.

Wenn wir nun noch die wichtigeren Beziehungen sensibler Nerven zu dem Zuckercentrum in das Auge fassen, so wäre zunächst hervorzuheben, dass nach der Entdeckung von E. Cyon und Aladoff[2]) die Exstirpation des Ganglion cervicale inferius und der Ganglia thoracica 1 und 2, sowie die Durchschneidung des Annulus Vieussenii Glykosurie erzeugen.

Filehne[3]) entdeckte, dass Reizung des centralen Endes des Nervus depressor Glykosurie erzeugt. Laffont[4]), E. Külz[5]) und C. Eckhard[6]) haben dies bestätigt.

E. Külz[7]) stellte fest, dass nach Durchschneidung des N. sympathicus am Halse und elektrischer Reizung des Kopfstumpfes zuweilen bei Kaninchen Glykosurie eintrat.

Moritz Schiff[8]) ermittelte, dass nach Durchschneidung des rechten oder linken N. ischiadicus eine kurzdauernde Glykosurie beobachtet wird.

---

1) Prof. J. P. Pawlow, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898.

2) E. Cyon und Aladoff, Bull. Acad. impér. de St. Pétersbourg 1872.

3) Filehne, Centralblatt f. d. medic. Wissensch. 1878 S. 321.

4) Laffont, Recherches sur la vascularisation du foie et des viscères abdominaux; au point de vue de la production du diabète par influence nerveuse. Progrès medic. 1880 Nr. 10.

5) E. Külz, Pflüger's Archiv Bd. 24 S. 101. 1881.

6) C. Eckhard, Mündliche Mittheilung an E. Külz. Pflüger's Archiv Bd. 24 S. 101. 1881.

7) E. Külz, Pflüger's Archiv Bd. 24 S. 109. 1881.

8) M. Schiff, Journal de l'anatomie et de la physiologie t. 3 p. 354. 1866.

Böhm und Hoffmann[1]) haben nach Durchschneidung des N. ischiadicus bei Katzen zwar nicht immer, aber wiederholt unzweifelhafte Glykosurie auftreten sehen.

J. Ryndsjun[2]) zog einen mit Crotonöl getränkten Faden durch den N. ischiadicus des Kaninchens und beobachtete in zwei Versuchen vorübergehende Glykosurie. Meist hatten seine Versuche, bei denen er den N. ischiadicus mit Crotonöl oder Solutio Fowleri zu reizen suchte, keine Glykosurie zur Folge.

F. Froning[3]) veranlasste durch Ausschneiden eines Stückes des N. ischiadicus, durch heftige Reizung desselben mittelst dauernder Ligatur, durch Phenol, Kaliumbichromat, Solutio Fowleri bei Kaninchen, Meerschweinchen, Katzen und Hunden zweifellose Glykosurie, die mehrere Tage anhielt.

Durch eine umfassende Untersuchung hat E. Külz[4]) die Angaben von M. Schiff, welche sich auf die Beziehung des N. ischiadicus zur Glykosurie beziehen, bestätigt. Die Zuckerausscheidung erscheint 1 bis 2 Stunden nach der Durchschneidung und dauert 2 bis 3 Stunden. E. Külz reizte dann auch den centralen Stumpf des durchschnittenen N. ischiadicus auf elektrischem Wege und erzeugte dadurch eine stärkere Glykosurie als nach der einfachen Durchschneidung. Diese wirkt also wohl auch als Reizung. Dass die Glykosurie nicht sofort mit der Reizung eintritt, hat sicher darin seinen Grund, dass sofort mit ihr wohl das Ferment entsteht, welches nun aber allmählich Zucker erzeugt. Der Uebertritt aus dem Blut in den Harn kann ja erst geschehen, wenn das ganze Blut einen beträchtlich höheren Zuckergehalt erreicht hat.

Nachdem wir zu der Annahme gelangt sind, dass in den Fetten eine mächtige Zuckerquelle gegeben ist, fragt es sich, ob auch hier Nerveneinflüsse in Betracht kommen können.

Ich habe oft daran gedacht, wie es kommt, dass die Zufuhr einer ungenügenden Menge von Nahrungseiweiss, wodurch ein Abschmelzen und Verbrauch lebendiger Zellsubstanz bedingt ist, sofort eine so mächtige Steigerung der Oxydation der Fette und Kohlehydrate veranlasst, dass hierdurch die Schädigung der lebendigen Zellsubstanz, die gleichbedeutend mit verminderter Leistungsfähigkeit

---

1) R. Böhm und F. Hoffmann, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 8 S. 302.

2) J. Ryndsjun, Diabetes mellitus bei Ischias und Ischiadicus-Verletzung. Dissert. Jena 1877.

3) F. Froning, Versuche zum Diabetes mellitus bei Ischias. Dissert. inaug. Göttingen 1879.

4) E. Külz, Pflüger's Archiv Bd. 24 S. 108.

ist, fast ganz beseitigt wird. Wenn ich hier meinem Gesetz[1]) der teleologischen Mechanik oder Selbststeuerung folge, sehe ich, dass die nothleidende Substanz sich selbst hilft. Der Sauerstoffmangel der Gewebe, sowie die übergrosse Kohlensäurespannung derselben reizen die Nerven zur Athmung. Die fehlende Nahrung der Zellsubstanz erregt deren Nerven und erzeugt das Gefühl des Hungers, das fehlende Wasser den Durst, und beide Erregungen beseitigen die Noth durch Aufnahme von Nahrung und Wasser. Wenn es sich aber um Mangel an Nahrungseiweiss handelt, müssen die Nerven der nothleidenden Zellsubstanz, welche auch als Eiweisssubstanz geschädigt sind, in Erregung gerathen und reflectorisch auf die Organe wirken, welche dem Nahrungsmangel abhelfen können. Das ist für die Kohlehydrate keine Hypothese, weil die reflectorisch veranlasste Zuckerbildung der Leber durch das Experiment erwiesen ist. Nur die Deutung dieser Thatsache habe ich zuerst gegeben. Liegt es nun nicht nahe, anzunehmen, dass diese die Zuckerbildung veranlassende Reflexwirkung des Nervensystems sich nicht bloss auf die Leber und ihr Glykogen, sondern auf alle Organe erstreckt, durch deren Zellen Zuckerbildung veranlasst werden kann? Desshalb ist die Annahme berechtigt, der zu Folge auch die das Fett in Zucker umprägenden Zellen oder die „lipotrophen“ Organe unter die Herrschaft des Nervensystems gestellt sind.

Man muss die Möglichkeit im Auge behalten, dass das „Zuckercentrum“ für die „lipotrophen“ und „glykogenotrophen“ Organe nicht dasselbe ist. Darum könnte die Leber doch das Organ sein, welches die Fähigkeit besitzt, nicht bloss Glykogen, sondern auch Fett in Zucker umzuprägen. Die Fähigkeiten der Leber sind sehr vielseitige. Sie verhält sich wie eine Spieldose, welche je nach der Einstellung viele Melodien spielen kann. Desshalb ist es denkbar, dass die eine Nervenart die Umprägung des Fettes in Zucker, die andere aber die des Glykogenes in Zucker veranlasst. Sehr wichtig ist die Thatsache, dass der Zuckerstich nur wirksam ist, wenn die Leber Glykogen enthält. Er wirkt also scheinbar nicht auf das Fett.

Die Vielseitigkeit der Leberzelle ist nur ein kleiner Theil der Eigenschaften, durch welche sich dieselbe von allen anderen Zellen des lebendigen Körpers wesentlich unterscheidet, soweit man dies nach unseren gegenwärtigen Kenntnissen beurtheilen kann. Denn

---

1) E. Pflüger, Pflüger's Arch. Bd. 15 S. 57. 1877.

die Leberzelle bereitet Glykogen aus Dextrose,
" " " " " Laevulose,
" " " Diastase, die nach v. Lippmann hier Glykogeno-Glukase zu nennen ist,
" " " Glykocholsäure,
" " " Taurocholsäure,
" " " Bilirubin,
" " " aus organischen Säuren und Ammoniak Harnstoff,
" " " aus organischen Säuren und Ammoniak Harnsäure,
" " " aus Phenol Brenzkatechin,
" " " aus verschiedenen Phenolen verschiedene Aetherschwefelsäuren,
" " " aus Zucker wahrscheinlich Fett,
" " " aus Nahrungseiweiss Vorrathseiweiss,
" " bewirkt die Gallenabsonderung u. s. w., u. s. w.

Und alle diese vielen ganz verschiedenen Leistungen sind das Werk derselben Zelle. Demgegenüber sagt Aristoteles im Hinblick auf die Theilung der Arbeit im Körper der lebendigen Wesen in seinem Werk über Politik: Wenn ein Instrument vollkommen sein soll, darf es nur einem Zwecke dienen. Die Ausnahme, welche die Leberzelle macht, ist höchst lehrreich, weil sie den weisen Satz des Aristoteles zu widerlegen scheint. In den Gesetzen der lebendigen Natur gibt es aber keine Ausnahmen. Sie sind nur scheinbar und dadurch bedingt, dass gewisse Eigenschaften, welche alle Zellen besitzen, bei den einen mehr, oft viel mehr als bei den anderen entwickelt sind. Es liegt nahe, zu denken, dass gewisse Räthsel, welche die strenge Voraussetzung der specifischen Energie der Nerven in der physiologischen Optik und Akustik ergibt, ihre Lösung in der nicht absoluten Gültigkeit jenes Gesetzes der specifischen Energie finden.

Nach Erörterung der physiologischen Beziehungen des Nervensystems wird es angemessen und lehrreich sein, auch die Erfahrungen der Pathologie in das Auge zu fassen.

Es werden nun auch von Seiten der Kliniker Fälle von Diabetes gemeldet, bei denen Erkrankungen von Nervenstämmen vorlagen. Ich theile zunächst einige sehr lehrreiche Fälle aus Frerich's Werk über den Diabetes mit.

1. Neuralgie des N. trigeminus, Diabetes, Aufhören desselben, zurückbleibende Hauthyperästhesie.

v. B., 58 Jahre alt, überstand eine schwere Augenoperation, nach welcher sich eine Trigeminusneuralgie entwickelte, verbunden mit allgemeiner Hyperästhesie der Hautnerven. Er wurde bald nach dem Eintritt der Gesichtsschmerzen von Diabetes befallen, litt an unlöschbarem Durst, liess einen Harn, welcher 5 % Zucker enthielt, in einer Menge von 8 bis 10 Liter. Gleichzeitig zeigte sich eine starke Erregung der Herzthätigkeit mit 120 Pulsen. Nach Gebrauch einer Cur in Karlsbad besserte sich der Zustand; später wurde Kreosot angewandt, und 8 Wochen nach Beginn des Diabetes verschwand der Zucker spurlos, um nie wiederzukehren. Der Harn enthielt viel Urate, war sonst aber durchaus unverändert. Ich sah den Mann noch 8 Jahre nach überstandenem Diabetes, prüfte den Harn wiederholt, ohne von Zucker auch nur die geringste Andeutung zu finden. Der Diabetes war somit dauernd geheilt. Nur die Hyperästhesie der Hautnerven bestand noch, und gegen dieselbe wurden Bromkali, Chinin, Morphium u. s. w. angewandt.

2. Lähmung der linken Gesichtshälfte, Ptosis des rechten Augenlides, Unbeweglichkeit des rechten Bulbus, heftiger Durst. Allmähliche Heilung der Faciallähmung, Besserung der des Oculomotorius, indessen fortdauernde Abmagerung und Harndrang. 1 bis 2 % Zucker nebst Eiweiss. — Besserung auf Gebrauch von Karlsbader Wasser und Opium. Heilung. (Blutung im Boden des IV. Ventrikels?)

J. W., 70 Jahre alt, wohlbeleibt, von kräftigem Körperbau, hat ein sehr thätiges Leben geführt, in seinen jüngeren Jahren mehrere Lungenentzündungen überstanden, im Alter zwischen 40 und 50 Jahren an einer Gesichtslähmung gelitten, die jedoch keine bleibenden Spuren zurückliess. Später klagte er öfters über Harnbeschwerden, gegen welche er mit ziemlichem Erfolg die Bäder Pfäfers gebrauchte.

Anfang Mai 1871 zog er sich eine heftige Erkältung zu, indem er im offenen Fuhrwerk eine mehrstündige Fahrt gegen einen kalten und sehr heftigen Nordwind machte; er konnte doch noch zwei oder drei Tage des Morgens ausgehen, obwohl er während der Nächte sich sehr unwohl fühlte und an Schlaflosigkeit und Hitze litt. Erst als er von einem Freunde darauf aufmerksam gemacht wurde, dass sein Mund auffallend schief und nach der rechten Seite hin verzogen sei, begab er sich zum Arzte, welcher Abführmittel und, als Hitze im

Kopfe und Schwindel eintraten, örtliche Blutentziehungen verordnete. Trotz dieser Therapie wurde der Zustand insofern schlimmer, als zu der Lähmung der linken Gesichtshälfte eine Ptosis des rechten oberen Augenlides und Unbeweglichkeit des entsprechenden Bulbus nach allen Richtungen, ausser nach aussen hin, eintrat. Zu gleicher Zeit soll der Patient nun auch angefangen haben, an Durst zu leiden, und zwar so sehr, dass er oft 3 Flaschen Wasser den Tag über trank. Im Verlauf von 4 Wochen besserte sich die Gesichtslähmung sehr beträchtlich; das rechte Auge aber blieb in dem gleichen unbeweglichen Zustande, bis subcutane Strychnininjectionen angewandt und gegen die zugleich bestehende Bindehautentzündung Höllensteinlösungen gebraucht wurden. Nach weiteren 4 Wochen war nur noch das Doppelsehen dem Genesenden lästig; er konnte aber nun wieder ausgehen und erholte sich langsam, blieb indess blass und mager, klagte über fehlende Esslust und vielen Durst. Eine Badecur in Pfäfers blieb erfolglos, im Gegentheil nahmen Durst und Mattigkeit zu, im Harn, welcher früher nicht geprüft war, fand man nunmehr Zucker und Eiweiss; ersteren zu 1 bis 2 % bei 2 Liter täglicher Ausscheidung. Es wurde strenge Diät verordnet, ferner Vichy, dann etwa während 6 Wochen Karlsbader Brunnen und Opiumtinctur 0,5 g täglich. Der Erfolg dieser Behandlung war ein so guter, dass der Patient alle seine Beschwerden verlor und sich vollkommen wieder hergestellt glaubte; die Harnmenge ging hinunter bis auf 1500 ccm pro Tag; doch das specifische Gewicht des Abendharns ging nicht unter 1028, dasjenige des während der Nacht gelassenen Urins nicht unter 1022; derselbe enthielt auch stets Zucker und Eiweiss. Im December wurde nun das Karlsbader Wasser ausgesetzt und nur noch Opium gebraucht; der Zustand des Kranken war ein recht guter bis Neujahr; da fing er wieder an, über argen Durst zu klagen; der Abendurin zeigte sich sehr stark zuckerhaltig, der Nachtharn hingegen nahm an specifischem Gewicht eher ab, ebenso sein procentiger Gehalt an Eiweiss und Zucker; hingegen nahm die Quantität in erheblichem Maasse zu (bis 1300 ccm); die Menge des Tagharns liess sich nicht bestimmen, weil Patient immer auszugehen pflegte (doch betrug sie nach Schätzung nicht erheblich mehr als die Menge des Nachtharns).

Ueber das Neujahr war jede Medication ausgesetzt worden, auch die Diät nicht so strenge eingehalten; daher kam wahrscheinlich die momentane Verschlimmerung.

Diese war übrigens nicht von erheblicher Dauer, im Gegentheil verlor sich bald darauf, seit Anfang Februar, der Zucker bis auf Spuren aus dem Urin, und auch der Eiweissgehalt nimmt allmählich ab, beträgt indessen immer noch 0,1 bis 0,2 %.

Das Befinden des Patienten dauernd geradezu vortrefflich; cerebrale Symptome irgend welcher Art nicht wieder aufgetreten.

Ich glaube, dass man hier nach Auftreten und Verlauf berechtigt sei, ein Extravasat am Boden des IV. Ventrikels als Ursache der Störungen anzunehmen. Ich verdanke diese Beobachtungen dem Collegen Naunyn und dem Sohn des Kranken.

Apoplektischer Anfall, Articulationsstörungen, Parese des N. facialis, Diabetes, Heilung desselben, später Tod durch Hirnblutung.

Rittergutsbesitzer Barth, 54 Jahre alt, wurde plötzlich von Störungen der Articulation, rechtsseitiger Parese des Facialis und starkem Durst befallen. Ich fand in seinem Harn, welcher zu 5 bis 6 Liter gelassen wurde, 3 % Zucker. Der Kranke wurde auf strenge Diät gesetzt und mit salinischen Abführmitteln behandelt, bei absoluter Ruhe und Kühlhaltung des Kopfes. Allmählich verlor sich die Parese des Gesichtsnerven, ebenso die Sprachstörung, und drei Monate nach dem Anfall war auch der Zucker vollkommen verschwunden, blieb es auch, obgleich der Mann in keiner Weise Diät beobachtete. 3 Jahre nachher war das Befinden ungestört, der Harn zuckerfrei. Dann trat ein Anfall von Hirnblutung ein, der den Tod herbeiführte.

Minister von G., 60 Jahre alt, schied 3 Jahre lang mit reichlichem Harn Zucker zu 2 bis 3 % aus. Er zog sich sodann von den Geschäften zurück, und allmählich verlor sich bei geregelter Diät und zeitweiligem Gebrauch alkalischer Wasser der Zucker vollständig. Indessen 3 Jahre später trat, nachdem Arteriosklerose sich entwickelt hatte, eine Gehirnblutung ein, die in 24 Stunden mit dem Tode endete.

Auch für das peripherische Nervensystem liegt eine Reihe gut beobachteter und lehrreicher Fälle vor.

Recht oft wird Glykosurie als Begleiterscheinung von Ischias gemeldet, so von Braun[1]), von Eulenburg und Guttmann[2]), von Erb[3]), von Braun[4]) u. s. w.

---

1) Braun, Balneotherapie, 3. Aufl. S. 411. 1868. Citirt nach Külz, Pflüger's Archiv Bd. 24 S. 106.

2) Eulenburg und Guttmann, Die Pathologie des Sympathicus auf physiologischer Grundlage S. 194. 1873.

3) Erb, Ziemssen's Handbuch der spec. Pathol. u. Therapie Bd. 12 Hälfte 1 S. 154. 1876.

4) Braun, a. a. O. S. 411.

Einen besonders merkwürdigen Fall berichtet F. Th. Frerichs[1]). „Buchhändler J., 52 Jahre alt, litt seit 1873 an Diabetes mit 6 % Zucker, welcher bei strenger Diät bis auf Spuren sich verminderte; gleichzeitig war Neuralgie beider N. ischiadici aufgetreten, die zeitweise nachliess für Wochen und Monate, dann wiederkehrte. Jedes Mal, wenn die Ischialgie aufhörte, verschwand der Zucker aus dem Harn, erschien aber wieder, wenn die Schmerzen sich erneuten. So dauerte die Krankheit 3 Jahre lang, bis Albuminurie sich einstellte, zu welcher später Wassersucht hinzutrat."

Die Diabetes-Literatur weist ferner viele Fälle auf, bei denen die Sectionen der Diabetiker örtliche Erkrankungen der Medulla oblongata, der Brücke, des Kleinhirns, seltner des Grosshirns und Rückenmarks aufweisen. F. Th. Frerichs[2]) berichtet über je einen Tumor im rechten und linken Schläfelappen; erbsengrosse Geschwulst auf der linken Pyramide und eine kleinere an der anderen Pyramide; Sklerose am Boden des Sinus quartus; kalkiger Tumor und Pachymeningitis im linken Hinterhauptlappen; Cysticerken im Kleinhirn. Aus Frerichs[3]) entnehme ich noch folgende werthvolle Sammlung: Rosenthal[4]) fand ein wallnussgrosses Sarkom an der Hypophysis; v. Recklinghausen[5]) in dem Plexus chorioides des vierten Ventrikels eine Fasergeschwulst als Ursache des Diabetes; Mosler[6]) im Nucleus dentatus der linken Hemisphäre des kleinen Gehirns einen encephalitischen Erweichungsherd von etwa Taubeneigrösse; Perotow[7]) eine colloide Geschwulst im Sinus quartus; Lionville[8]) an derselben Stelle vom Plexus choroides ausgehende Tumoren; derselbe ein kleines Fibrom im vierten Ventrikel neben dem Calamus scriptorius; Reimer[9]) ein grosses Gliom am Boden des vierten Ventrikels; Weichselbaum[10]) multiple Sklerose des Hirns und Rückenmarks, insbesondere der Rautengrube; Dombling[11]) ein haselnussgrosses Sarkom im oberen Theile der rechten Hälfte der Medulla oblongata. Nervus glossopharyngeus

---

1) F. Th. Frerichs, Ueber den Diabetes S. 215. Berlin 1884.
2) F. Th. Frerichs, a. a. O. S. 135.
3) F. Th. Frerichs, a. a. O. S. 135.
4) Rosenthal, Klinik der Nervenkrankheiten S. 188. Stuttgart 1875.
5) v. Recklinghausen, Virchow's Archiv Bd. 30.
6) Mosler, Deutsches Archiv f. klin. Medicin Bd. 15.
7) Perotow, Thèses de Paris 1859.
8) Verron's Etudes sur les tumeurs du ventricule quarte. Thèse de Paris. 1874.
9) Reimer, Jahrbücher für Kinderheilkunde.
10) Weichselbaum, Wiener medic. Wochenschr. 1880.
11) Dombling, Neederl. Arch. f. Geneeskunde Bd. 4 S. 179. 1861.

und Vagus atrophisch; de Jonge[1]) Tuberculose der Medulla oblongata; Grossmann[2]) einen Tumor sarkomatodes an der Basis des Gehirns, hinten bis zur Brücke reichend; Wilhelm Müller[3]) einen theilweisen Schwund der grauen Substanz an der Basis der Vorderhörner; Silver und Irvine[4]) fanden bei Diabetes zwei erweichte Stellen des Rückenmarks auf der Höhe des 3. bis 5. Cervicalwirbels, dann des 2. bis 7. Dorsalwirbels.

In der Diabetesliteratur[5]) werden von Anger, Percy, Heurat Fälle berichtet, in denen man bei der Section den Nervus vagus entartet fand. In Anger's[6]) Fall „wies die Section ein mandelgrosses Kalkconcrement am N. vagus neben zerstreuten Lungentuberkeln nach". Percy[7]) fand „das Ganglion semilunare und die Nervi splanchnici, sowie den Nervus vagus verdickt und von knorpelartiger Härte". In Heurat's[8]) Fall war das Hauptergebniss der Section „die Auffindung eines haselnussgrossen Tumors am rechten Nervus vagus, da, wo er den Hilus der Lunge kreuzt. Seine Oberfläche war höckerig; umgeben war er von einer harten Schale, welche sandige Granulationen und etwas käsiges Material einschloss. Der Nervenstamm verlor sich vollständig in dieser Oberfläche, er verliess die Geschwulst mit geschmälertem Volumen; erst einige Centimeter abwärts wurde dasselbe wieder normal." F. Th. Frerichs[9]) berichtet über einen erbsengrossen Tumor am Vagus dexter, den Boden des vierten Ventrikels emporhebend.

Es ist also gewiss, dass Diabetes durch Nervenreizung, und zwar von den verschiedensten Provinzen des Nervensystems aus, veranlasst werden kann.

Wenn man die vielen Nerven in das Auge fasst, deren Reizung Glykosurie zu erzeugen vermag, möchte man vom Standpunkte der

---

1) de Jonge, Archiv für Psychiatrie 1882.

2) Grossmann, Berl. klin. Wochenschr. 1879.

3) Wilhelm Müller, Beitrag zur pathologischen Anatomie und Physiologie des Rückenmarks. Leipzig 1871.

4) Silver and Irvine, Transactions of the pathological Society vol. 29 p. 25.

5) Citirt nach E. Külz, Pflüger's Archiv Bd. 24 S. 100. 1881.

6) Dr. Anger in Löschner's Beiträgen zur Balneologie Bd. 1. 1863.

7) Senator, Ziemssen's Handbuch der spec. Pathol. und Therapie Bd. 13 Hälfte 2 S. 140. 1876.

8) H. Heurat, Diabète; Tumeur sur le trajet du pneumo-gastrique. Gaz. hebdom. 1875.

9) F. Th. Frerichs, Ueber den Diabetes S. 92. Berlin 1884.

Zuckerkranken aus diese Einrichtung verwünschen. Der Physiologe kann dem nicht zustimmen. Er fragt nach dem Nutzen derselben.

Wenn ein Muskel stark arbeiten muss und seine Vorräthe an Nährstoffen zu Ende gehen, muss er im Stande sein, nach der grossen Vorrathskammer zu telegraphiren, damit ihm neuer Nährstoff zugeschickt werde. Wenn die Zusammenziehung des Muskels die intramuskularen Empfindungsnerven erregt, so genügt dies, damit die Leber reflectorisch sofort Zucker abliefert. Wenn wir durch Reizung des N. ischiadicus Glykosurie erzeugen, so liegt es daran, dass wir gewisse sensible Muskelnerven erregen. Wenn wir durch Reizung des Kopfstumpfes des N. vagus abermals die Entleerung von Zucker aus der Leber veranlassen, so müssen wir daran denken, dass wir auch die sensiblen Nerven erregen, welche aus dem Herzen kommen, das in hervorragender Weise befähigt sein muss, sich schnell Leberzucker zu verschaffen.

Wir erkennen in dieser wunderbar zweckmässigen Einrichtung die Aeusserung des von mir aufgestellten Gesetzes der Selbststeuerung. Der Vorgang, das heisst die Muskelcontraction, welche das Bedürfniss schafft, veranlasst selbst die Befriedigung desselben.

Nachdem W. Seitz in meinem Laboratorium den noch nicht veröffentlichten Beweis geliefert hat, dass die Leber auch einen Stapelplatz für Eiweissstoffe darstellt, die bei Nahrungsmangel so wie das Glykogen verbraucht werden, liegt es nahe, anzunehmen, dass die reflectorische Entladung der Leber von Zucker zugleich von einer solchen von Eiweiss begleitet wird, wesshalb mit der Glykosurie eine Vermehrung der Stickstoffausscheidung sich verknüpft.

Ueber den Wechselverkehr der Kohlehydrate zwischen Leber und Blut.

Wenn bei unseren bisherigen Betrachtungen reiche Mengen von Zucker aus der Leber in das Blut übertraten, so kann man sich darauf berufen, dass es sich nicht um ganz normale Verhältnisse gehandelt habe. Und in der That leugnet einer der verdienstvollsten Forscher auf diesem Gebiete, nämlich F. W. Pavy, der ein Schüler von Claude Bernard ist, dass während des gesunden Zustandes die Leber dem Blute Zucker abgebe. Es ist eine alte und schwierige Streitfrage. Vorzugsweise wurde deren Lösung dadurch angestrebt, dass man den Zuckergehalt des Blutes der Pfortader mit dem der Lebervenen verglich. Es ist sehr schwer, diese zwei Blutarten gleichzeitig so zu gewinnen, dass sicher keinerlei Störung der Circulation und des normalen Zustandes der Leber sich damit verknüpft.

Wird diese Störung möglichst vermieden, so werden die Unterschiede im Zuckergehalt des zuführenden und abführenden Blutes so klein, dass in Anbetracht der unzulänglichen analytischen Methoden keine ausreichende Sicherheit für die Schlussfolgerung erzielt werden kann. Es scheint desshalb richtiger, die Streitfrage von einem allgemeineren Gesichtspunkte aus aufzufassen und zu entscheiden.

1. Als oberste Thatsache ist zu beachten, dass es unter den unendlich vielen chemischen Stoffen, welche Bestandtheile der thierischen Zellen sind, nur **zweie** gibt, die sich von **Allen** in **einem** Punkte wesentlich unterscheiden. Diese zwei Stoffe sind Glykogen und Fett. Der procentige Gehalt der Zellen an diesen beiden Stoffen schwankt, wie ich bereits oben andeutete, innerhalb weiter Grenzen von fast Null bis zu sehr grossen Werthen. Bei jedem anderen Bestandtheil der Zelle ist die Schwankung des Procentgehaltes, auf fett- und glykogenfreie Zellsubstanz bezogen, höchst gering und sogar gewöhnlich chemisch nur schwer nachweisbar. — Aber auch mikroskopisch sind jene beiden Stoffe, das Fett und das Glykogen, vor den übrigen Zellbestandtheilen ausgezeichnet. Das Fett bildet, abgesehen von gelösten Spuren, bald grössere, bald kleinere in oder an das Protoplasma gelagerte Tropfen, deren chemischer und physikalischer Zustand doch schwerlich ein anderer ist als bei den ausserhalb der Zelle betrachteten Fetttropfen gleicher Temperatur. Mit einem Wort: das Fett ist kein wesentlicher Theil des lebendigen Protoplasmas, sondern eingelagertes Futter der lebendigen Zelle — todte Substanz —. Ebenso ist das Glykogen eingesprengt in die Maschen des Protoplasmas, nicht so scharf vermöge seiner gallertigen Quellung sich wie das Fett von der übrigen Zellsubstanz abhebend, öfter aber doch auch in deutlicher abgegrenzten Klumpen und Schollen als ein besonderer Stoff sich darstellend, der keine Zellsubstanz ist. Hierdurch allein schon sind Fette und Glykogen als Vorrathsstoffe gekennzeichnet. Bei reichlicher Nahrung häuft sich Fett und Glykogen in grossen Mengen in der Leber an, so zwar, dass sie sich von allen Organen des Körpers unterscheidet wegen der erstaunlichen absoluten Gewichtsschwankungen. Ein Hund, der 28 Tage gehungert hatte und über den ich schon berichtet habe, wog 33,6 kg, die Leber 507 g. Also machte die Leber 1,5 % des Körpergewichts aus. F. W. Pavy hat diese Verhältnisse gerade für die Hunde eingehend untersucht.

Pavy[1]) fütterte 11 Hunde mit rein animalischer Nahrung und

---

1) F. W. Pavy, The Physiology of the Carbohydrates p. 114. 1894.

fand als mittleres Gewicht der Leber **3,3** % des Körpergewichts. Der Minimalwerth war 3,0 %, der Maximalwerth 4,7 %.

Pavy[1]) fütterte sodann 5 Hunde mit einer an Kohlehydraten reichen Nahrung und fand für die Lebern:

Nr. 1 . . .	6,9 %	des Körpergewichts
„ 2 . . .	6,9 %	„ „
„ 3 . . .	4,8 %	„ „
„ 4 . . .	9,5 %	„ „
„ 5 . . .	4,0 %	„ „

Also nach einer an Kohlehydraten reichen Nahrung machte die Leber im Mittel **6,4** % des Körpergewichts aus oder doppelt so viel als nach animalischer Nahrung und in maximo drei Mal so viel.

B. Schöndorff[2]) hat in neuerer Zeit die Angaben von Pavy bestätigt; er wies durch genaue Versuche nach, dass bei Hunden die Leber bei Zufuhr reichlicher Mengen von Kohlehydrat in maximo bis zu 12,43 % des Körpergewichts anschwellen und 18,69 % Glykogen enthalten kann. Schöndorff's Mittelwerth ist 6,34 %, stimmt also genau mit dem von Pavy angegebenen überein. Madame Gatin-Gružewska[3]) beobachtete bei gleichen Bedingungen der Ernährung des Hundes 18,44 % Glykogen in der Leber in maximo.

Nun hat Eduard Külz[4]) noch eine werthvolle Versuchsreihe mitgetheilt, welche beweist, dass starke Muskelbewegung das ganze Glykogen der Leber zum Schwinden bringt und das Gewicht derselben fast bis zu dem der Hungerleber herabdrückt. E. Külz fütterte 5 Hunde 8 Tage reichlich mit einem tüchtigen Hundefutter ausser dem in der Tabelle verzeichneten. Am Versuchstage, der um 8 Uhr Morgens begann, mussten die Hunde einen schweren Wagen ziehen. Das Versuchsthier wurde mit 2 anderen Hunden, die schon 2 Jahre lang gefahren waren, zusammengespannt und dadurch zum Laufen wesentlich angefeuert. Unmittelbar nach der Fahrt wurde der Hund getödtet und der Glykogengehalt der Leber nach Brücke bestimmt. Der Hund Nr. 3 war ein altes, träges Thier. Das Nähere folgt aus der Tabelle (S. 407).

Die folgende Tabelle gibt über das Wesentliche eine zusammenfassende Auskunft für die Leber des Hundes:

Mittleres Lebergewicht in Procenten des Körpergewichtes
bei animalischer Nahrung . . . . 3,3 %

1) F. W. Pavy, The Physiology of the Carbohydrates p. 114. 1894.
2) B. Schöndorff, Pflüger's Archiv Bd. 99 S. 221. 1903.
3) Madame Gatin-Gružewska, Pflüger's Archiv Bd. 102 S. 574.
4) Eduard Külz, Pflüger's Archiv Bd. 24 S. 45. 1881.

Mittleres Lebergewicht in Procenten des Körpergewichtes bei kohlehydratreicher Nahrung . . . . 6,4 %
Mittleres Lebergewicht in Procenten des Körpergewichtes nach starker Arbeit . . . . 2,1 %
Mittleres Lebergewicht in Procenten des Körpergewichtes nach 28 Hungertagen . . . . 1,5 %

Nr. und Datum	Gewicht des Hundes in g	Tägliche Nahrung in g		Dauer der Fahrt in Std.	Leber-gewicht in g	Leber-gewicht in Procenten des Körper-gewichts	Leber-glykogen in g
		Brot	Fleisch				
1. (1./2. 1879)	10 050	250	200	$5^1/_2$	255	2,5	Spuren
2. (5./2. 1879)	22 800	250	250	5	550	2,4	Spuren
3. (6./3. 1879)	11 720	250	300	5	240	2,0	0,8
4. (9./3. 1879)	15 430	250	350	6	257	1,7	Spuren
5. (18./3. 1879)	39 520	500	1000	7	835	2,1	Spuren
Mittel . . .	—	—	—	—	—	2,1	—

Demgemäss schwankt das procentige und absolute Lebergewicht, wie das bei keinem anderen Organe des Körpers vorkommt. Und was besonders merkwürdig erscheint: bei starker Muskelarbeit schrumpft die grosse Leber in 5 bis 6 Stunden wieder fast auf den kleinsten Werth, der sonst erst nach einem 4 Wochen fortgesetzten absoluten Hunger beobachtet wird.

Es ist desshalb unmöglich, zu zweifeln, dass die Leber eine Vorrathskammer ist. Es erhebt sich aber die Frage, ob diese Vorräthe nur für die Leber selbst oder für den ganzen Körper bestimmt sind.

2. Durch angestrengte Muskelarbeit verschwindet, wie soeben bewiesen wurde, im Laufe von 5 bis 6 Stunden der grösste Vorrath an Glykogen aus der Leber.

Um diese Beziehung zu verstehen, muss man bedenken, dass in dem stark arbeitenden Muskel die Oxydationsprocesse bis zu maximaler Höhe gesteigert sind. Sicher nachgewiesen ist, dass das Blut, welches den stark arbeitenden Muskel durchfliesst, fast seinen gesammten Sauerstoff abgibt und dafür eine entsprechende Menge von Kohlensäure oder mehr sogar aufnimmt. Dass diese Oxydation durch die Muskelsubstanz selbst bedingt ist, wurde bewiesen, indem man die Gase des Blutes der Muskelarterie und Muskelvene während der Arbeit und Ruhe verglich. Denn während der Ruhe ist der Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäurebildung viel kleiner.

Wenn man sieht, dass während der Arbeit das in maximaler Menge im Muskel selbst angehäufte Glykogen verschwindet, so kann man nicht zweifeln, dass es für die Muskelarbeit verbraucht worden ist. —

Da während starker Muskelarbeit nicht bloss das in den Muskeln, sondern auch das in der Leber abgelagerte Glykogen verschwindet, so müsste man annehmen, dass die Leber, während die Muskeln arbeiten, in sich selbst ebensoviel Glykogen oxydirt wie die Muskeln oder nach Pavy in Fett und Glykoproteïd umprägt, wenn man nicht zugeben will, dass dieses Leberglykogen als solches oder als Zucker nach den Muskeln ausgewandert ist. Also in einer Zeit, wo der Muskel das Glykogen zur Ermöglichung seiner Leistung dringend bedarf, würde die Leber, die es nicht nöthig hat, sofort die Befriedigung dieses Bedarfs unmöglich machen, indem sie selbst das Glykogen für sich verwerthete. Seit Ch. Darwin ist der teleologische Gesichtspunkt nicht unwissenschaftlich. Jedenfalls ist es eine Thatsache, dass grobe Unzweckmässigkeit in der Correlation der Organe ausgeschlossen ist im Getriebe des Lebens.

Es ist desshalb verständlich, dass jede plötzliche bedeutende Steigerung des Stoffwechsels ein Verschwinden des Glykogenes aus der Leber zur Folge haben muss, selbstverständlich vorausgesetzt, dass durch grössere Nahrungszufuhr keine Compensation bedingt wird. Während nach Langendorff[1]) auf 100 Theile Körpergewicht bei normalen Winterfröschen kommt

5,4 Theile Leber,

ergab sich nach einem Aufenthalt von 12 bis 18 Tagen in einem erwärmten Raume:

1.	2,8	Gewichtstheile Leber,
2.	3,2	„ „
3.	3,4	„ „
Mittel	3,1	Gewichtstheile Leber.

Es ist ja bekannt und durch genaue Versuche von Hugo Schulz[2]) bewiesen, dass der Stoffwechsel der Frösche mit der Temperatur so stark wächst, dass er bei 33 bis 35° C. dem des Menschen gleichkommt.

Wenn man einmal zugeben muss, dass die Leber ihr Kohlehydrat bei grossem Bedarf abgibt, so liegt keine Schwierigkeit vor, dasselbe anzunehmen, wenn, wie bei Ruhe und Hunger, ein geringerer Bedarf des übrigen Körpers zu befriedigen ist.

---

1) O. Langendorff, Arch. f. Physiologie. 1886. Suppl. S. 281.
2) Hugo Schulz, Pflüger's Archiv Bd. 14 S. 78. 1877.

3. Schon Claude Bernard hat gezeigt, dass das Arterienblut reicher an Zucker ist als das Venenblut. Folglich findet ein fortwährender Verbrauch an Zucker in den Organen statt. Ebenso hat Cl. Bernard bewiesen, dass der Zuckergehalt des Blutes auch während der Nüchternheit, ja, bei langer Entziehung der Nahrung fast unverändert bleibt. Daraus folgt, dass eine Quelle sein muss, aus der der Verlust des Blutes immer wieder gedeckt wird. Da die grossen aus den Extremitäten kommenden Venen weniger Zucker als die entsprechenden Arterien enthalten, kann das Glykogen der Muskeln nicht als die gesuchte Quelle betrachtet werden. Somit bleibt nur die Leber übrig. Als Beleg für die gegebene Darstellung lasse ich die Tabelle Claude Bernard's folgen:

Claude Bernard's Tabelle[1]).

Auf 1000 g Blut Zucker in Gramm.

	Art. crural.	Vena crural.	Art. carotis	Vena jugular.	Ventric. dexter	Ven. cava infer.
A. Hund in Fleischverdauung	1,45 1,32	0,73	—	—	—	—
B. Hund in Verdauung von Fleisch . . . . von Kartoffeln . . .	1,25 1,53	0,99	—	0,67	1,56	1,28
C. Hund in Verdauung von Fleisch	—	—	1,10	0,91	1,25	—
D. Hund in Verdauung von Fleisch und Candiszucker .	1,51	—	—	0,96	—	—
E. Hund nüchtern	1,17	—	—	—	1,81	—

Da die Zahlen sich auf 1000 Theile Blut beziehen, sind die Unterschiede im Zuckergehalt der verschiedenen Blutarten in der That sehr gering.

F. W. Pavy[2]) erklärt diese Ergebnisse Bernard's für Irrthümer. Er ist durch sorgfältige Arbeit zu dem Ergebnisse gelangt, dass das Blut des ganzen Systems überall denselben Zuckergehalt besitzt. Das Mittel aller von Pavy ausgeführten Analysen, bezogen auf 1000 Theile, beträgt für

Arterienblut	Venenblut
0,941 g Zucker	0,938 g Zucker,

so dass der Unterschied auf 1000 Theile Blut nur 0,003 ausmacht.

1) Cl. Bernard, Leçons sur le Diabète p. 234. 1877.

2) F. W. Pavy, The Physiology of the Carbohydrates p. 170. 1894.

Wie sollen wir diesen Widersprüchen gegenüber urtheilen? Pavy erklärt Bernard's Angaben für Irrthümer. Ich bin der Ansicht, dass die Zahlen beider Forscher richtig sind, obwohl Bernard allein grundsätzlich Recht hat.

Gewiss! Die Methoden der quantitativen Zuckeranalysen haben sowohl bei Bernard als bei Pavy ihre bedenkliche Seite, weil beide Forscher alle diejenigen Vorsichtsmaassregeln, welche durch die Untersuchungen von Soxhlet geboten sind, noch nicht berücksichtigen konnten. Es ist aber zu bedenken, dass es hier weniger auf die Genauigkeit der absoluten Zahlen ankommt als darauf, ob bei Anwendung derselben Methode Unterschiede da sind im Zuckergehalt des arteriellen und venösen Blutes. Das werden die Methoden beider Forscher leisten. Ich bin desshalb der Ansicht, dass Bernard und Pavy unter verschiedenen Bedingungen gearbeitet haben. Da Pavy immer auf das Sorgfältigste bestrebt war, nur solche Thiere zu untersuchen, die sich von jeder Operation vollständig erholt hatten und in möglichst ruhigem Zustande beim Aderlasse sich befanden, mag dadurch der Zuckergehalt des Blutes gesunken sein. Denn man weiss ja, dass stärkere Bewegungen der Thiere oder ihnen zugefügte Schmerzen den Zuckergehalt des Blutes steigern, weil sich mehr Zucker aus der Leber entleert. Es ist denkbar, dass der Zuckerverbrauch der Organe wächst mit Zunahme des Procentgehaltes des Blutes an Zucker. Ebenso darf man annehmen, dass die Muskeln bei äusserster Ruhe weniger Zucker absorbiren und verbrauchen als bei Bewegung. v. Mering[1]) schliesst sich an Pavy an. Wenn man aber das Mittel aus seinen vier Versuchen nimmt, liefert das Serum der Arteria carotis mehr Zucker als das der Vena jugularis, wenn auch der Unterschied klein ist. — Jacob G. Otto[2]) lieferte eine durch die Genauigkeit der Methode ausgezeichnete Bestätigung der Thatsache, dass das Arterienblut reicher an Traubenzucker ist als das Venenblut. Chauveau und Kaufmann[3]) haben bewiesen, dass durch die Muskelarbeit die Differenz im Zuckergehalt des arteriellen und venösen Blutes wächst. Schliesslich ist ja aber doch längst bewiesen, dass die Muskeln Kohlehydrat verbrauchen. Es ist also sicher, dass die Muskelarterien Kohlehydrat an die Muskelsubstanz abgeben, wesshalb in dem Blut der Muskelvenen weniger Kohlehydrat sich finden muss. Mag im Mittel der Unterschied im Zuckergehalt des

1) v. Mering, Du Bois-Reymond's Archiv f. Physiol. 1877 S. 389.
2) J. Otto, Pflüger's Archiv Bd. 35 S. 495. 1885.
3) Chauveau u. Kaufmann, Compt. rend. t. 103 p. 974, 1057. 1153. 1886.

arteriellen und venösen Venenblutes kleiner sein, als Cl. Bernard gefunden hat, — die Thatsache des Unterschiedes selbst kann nicht bezweifelt werden.

Wir müssen nun daran denken, dass das nüchterne Thier, welches eine an Kohlehydraten reiche Nahrung einnimmt, alsbald eine sehr grosse Steigerung des Kohlehydratgehaltes der Leber aufweist. In diesem Falle ist sicher im Blute der Pfortader mehr Zucker als in den abführenden Lebervenen. Sobald aber starke Muskelarbeit eine Auswanderung der Kohlehydrate der Leber zur Folge hat, ist sicher mehr Kohlehydrat im abführenden Blut der Lebervenen als in dem zuführenden der Pfortader. Folglich muss es auch Ernährungszustände geben, bei denen der Zuckergehalt beider Blutarten derselbe ist. Dieser Fall wird z. B. eintreten, wenn in Folge reicher Eiweissnahrung bei Fleischfressern der ganze Bedarf nur durch Eiweiss gedeckt, also gar keine Kohlehydrate gebraucht werden. Man hat diese Verhältnisse sich meist zu wenig klar gemacht, als man mit sinnreich erfundenen Apparaten feststellen wollte, ob das Blut der Pfortader oder der Lebervene reicher an Zucker ist.

Das Glykogen der Muskeln.

Da das Glykogen der Muskeln von vielen heutigen Klinikern und einigen Physiologen als das eigentliche und alleinige Brennmaterial zur Arbeitsleistung angesehen wird, ist es nothwendig, vorerst an die Versuche von Pettenkofer und Voit zu erinnern, denen zu Folge bei Zufuhr ausreichender Eiweissmengen der Stoffwechsel sich nur auf Kosten von Eiweiss vollzieht. Das gleichzeitig mit dem Eiweiss in der Nahrung zugeführte Kohlehydrat und Fett wird gespart und als Mastsubstanz abgelagert. Beim reinen Eiweissstoffwechsel werden also alle Leistungen der Organe nur durch die im Eiweiss liegenden Spannkräfte bestritten, folglich auch die Arbeit des Herzens, der Athembewegungen u. s. w. Wenn man auch ein Thier nicht ausdrücklich arbeiten lässt, ist doch immer ein erheblicher Betrag an Muskelarbeit vorhanden. Um dem eingewurzelten und, wie es scheint, unausrottbaren Vorurtheil, dass Fett und Glykogen die alleinige Quelle der Muskelkraft seien, entgegenzutreten, habe ich[1]) einen äusserst mageren Hund von ungefähr 30 kg Gewicht fast 3/4 Jahre lang mit Fleisch der ausgesuchtesten Art gefüttert, dessen Gehalt an Fett und Kohlehydraten so gering war, dass er für die Erzeugung der Herzarbeit nicht genügte. Ich analysirte alles

1) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 50 S. 98. 1891.

Fleisch genau auf seinen Gehalt an Stickstoff, Fett, Kohlehydraten und bestimmte in dem täglichen Harn und Koth den Stickstoff. Ich erhielt eine genaue tägliche Bilanz des Stickstoffs, die ich mit den täglichen Wägungen des Thierkörpers verglich. Die Arbeitsperioden des Hundes dauerten stets eine Reihe von Tagen. Ich habe Perioden von 14, 35, ja sogar von 41 Tagen, an deren jedem der Hund sehr schwere Arbeit that, welche 59117 bis 109608 Kilogrammeter für 1 Tag ausmachte.

Ich zeigte, dass der Hund, wenn er täglich dauernd eine Arbeit von 109608 Kilogrammeter leisten sollte, im Gleichgewicht des Stoffwechsels eine Zulage von 496,5 g Fleisch verlangte, welches fast nur Eiweiss als Nährstoff enthielt. — Nach fast 3/4 Jahren einer derartigen Ernährung und vieler starken Arbeit war der Hund noch sehr leistungsfähig. — Der Mensch und die Pflanzenfresser können nicht so viel Eiweiss verdauen, als zur Befriedigung aller Bedürfnisse nöthig ist. Desshalb muss bei ihnen ein Theil des Nahrungsbedürfnisses durch Fett und Kohlehydrat gedeckt werden. Das Gleiche gilt für den Fleischfresser, wenn er von gemischter Nahrung lebt, deren Eiweissmenge nicht das ganze Bedürfniss deckt. Durch die Arbeiten von N. Zuntz und seinen Schülern ist der Satz weiter gesichert worden, dass nicht bloss Fett und Kohlehydrat, sondern auch Eiweiss als Quelle der Muskelkraft in Betracht kommt. Trotz alledem findet man bis in die neueste Zeit immer wieder besonders von Klinikern, nicht mehr wie früher das Fett, sondern das Glykogen als alleinige Kraftquelle des Muskels angegeben.

Um meiner Auffassung grösseren Nachdruck zu geben, theile ich zwei lange Arbeitsperioden, die ich 1890 in das Werk setzte, aber noch nicht veröffentlichte, mit. Ich habe das Wesentliche in zwei grossen Tabellen zusammengestellt, aus welchen jeder Sachverständige alles zum Beweise Nöthige ersehen kann.

Ich bemerke, dass ich allein sämmtliche Analysen selbst ausgeführt habe, und dass das Auffangen des Harnes und Kothes, sowie die Ausfahrten stets unter meiner Aufsicht oder der meines Assistenten geschahen. Im Wagen, den der Hund zog, befand sich eine graphische Vorrichtung, an der die Grösse der geleisteten Arbeit abgelesen werden konnte. Der Ausdruck „Vollarbeit" in der Tabelle bedeutet 109608 Kilogrammeter.

(Siehe die Tabellen S. 414—423.)

Wer nun in Erinnerung an die Lehren Naunyn's, Minkowski's und Anderer, welche das Glykogen für die Quelle der Muskelkraft erklären, die Sommerperiode der obigen Arbeitsversuche betrachtet, der wird finden, dass der Hund für den Tag 0,6 bis

3,2 g Glykogen als Nahrung erhalten hat innerhalb eines Zeitraumes von 35 Arbeitstagen. Setzen wir den Nutzwerth des Glykogenes zu 4 grossen Wärmeeinheiten, so würden dem Thiere in maximo 3,2×4 = 12,8 grosse Wärmeeinheiten für die tägliche Arbeit zu gute gekommen sein. Nehmen wir an, dass sogar 33,3 % der in dem Glykogen enthaltenen Spannkraft in mechanische Arbeit verwandelt wird, so würden sich erklären . . . . 1 823 kgm
Geleistet hat der Hund . . . . 109 608 „

Das Glykogen erklärt also nur 1,7 % der geleisteten Arbeit.

Betrachten wir die zweite Arbeitsperiode, die im Herbst ausgeführt ist, in der ich mir nicht so glykogenarmes Fleisch wie im Sommer verschaffen konnte. Die tägliche Zufuhr an Glykogen schwankte von 7,5 bis 16,3 g.

Diese Menge würde in maximo erklären . . 9 158 kgm
Geleistet wurden aber . . . . 109 608 „

Hier erklären sich also auch nur 8,4 % der geleisteten Arbeit aus dem Glykogen.

Damit dürfte denn doch die Fabel begraben sein, dass allgemein das Glykogen die Quelle der Muskelkraft ist.

Führt man die Rechnung auch für das Fett + Glykogen aus, so reicht der Betrag ebenfalls noch lange nicht zur Erklärung der geleisteten Arbeit.

Da nun ebensogewiss dauernde grosse Muskelarbeit geleistet werden kann, ohne dass der Eiweissgehalt der Nahrung zur Erklärung auszureichen scheint, wird man sich in den Gedanken finden müssen, dass die mittelbare Quelle der Muskelkraft sowohl in Eiweiss wie in Fett und Kohlehydrat liegen kann. Es ist doch einleuchtend, dass die verschiedenen Menschen dieselben Lebensleistungen aufweisen, obwohl die Mischung ihrer Nahrung ausserordentlich verschieden sein kann. Das gilt auch für die Leistungen des Muskels. Die Art der Ernährung bestimmt also den Stoff, der bei Muskelarbeit verbraucht wird. Hat man es mit Omnivoren oder Herbivoren zu thun, tritt die stickstofffreie Substanz als mittelbare Kraftquelle ganz besonders in den Vordergrund. — Anders aber gestaltet sich die Frage, wenn die reizbare Substanz, die zusammenziehungsfähige Materie mit Rücksicht auf ihre chemische Zusammensetzung in das Auge gefasst wird. Es schien mir immer, dass dieser Stoff stets dieselbe Molekularstructur haben müsse. Weil, wie ich bewiesen habe, jede Muskelarbeit trotz überreicher Ernährung mit zur Mästung genügendem Fett eine Steigerung der Stickstoffausscheidung bedingt, muss die zusammenziehungsfähige Substanz stickstoffhaltig sein, also ein Eiweissderivat. Ich habe be-

Tabelle, betreffend Arbeitsperiode

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Datum 1890	Körpergewicht in Kilogramm Morgens 8 Uhr	Abnahme d. Körpergewichts nach der Arbeit in Gramm	Tägliche Aenderung des Körpergewichts in Gramm	Täglich zugeführter Stickstoff in Gramm	Tägliche Fleischnahrung in Gramm	Tägliche Rohfettnahrung in Gramm	Tägl. Kohlehydratnahrung in Gramm	Täglich gesoffenes Wasser in Cubikcentimeter	Tägliches Volum des Harnes in Cubikcentimeter
Juli									
23.—24.	29,65	—	0,0	62,0	1852,5	12,8	1,1	—	1212
24.—25.	29,65	—	0,0	62,0	1852,5	12,8	1,1	—	1212
25.—26.	29,75	—	+ 100	62,0	1852,5	12,8	1,1	500	1655
26.—27.	29,65	—	— 100	62,0	1852,5	12,8	1,1	—	1352
27.—28.	29,40	1150	— 250	62,0	1852,5	12,8	1,1	800	1302
28.—29.	29,30	1100	— 100	62,0	1852,5	12,8	1,1	800	1318
29.—30.	29,10	800	— 200	62,0	1852,5	12,8	1,1	700	1612
30.—31.	29,00	770	— 100	62,0	1852,5	12,8	1,1	700	1386
31. Juli bis 1. August	29,15	500	+ 150	62,0	1852,5	12,8	1,1	500	1366
August									
1.—2.	28,90	800	— 250	62,0	1852,5	12,8	1,1	500	1339
2.—3.	29,0	700	+ 100	62,0	1852,5	12,8	1,1	500	1335
3.—4.	28,75	700	— 250	62,0	1852,5	12,8	1,1	300	1435
4.—5.	28,63	750	— 120	65,3	1952,5	13,7	2.1	300	1445
5.—6.	28,55	580	— 80	65,3	1952,5	13,7	2,1	300	1392
6.—7.	28,45	550	— 100	65,3	1952,5	13,7	2,1	300	1450
7.—8.	28,25	700	— 200	65,3	1952,5	13,7	2,1	500	1500
8.—9.	28,20	400	— 50	65,3	1952,5	13,7	2,1	200	1390
9.—10.	28,10	750	— 100	66,2	2068	11,1	0,6	300	1375
10.—11.	28,05	750	— 50	66,2	2068	11,1	0,6	250	1372
11.—12.	28,05	750	± 00	66,2	2068	11,1	0,6	300	1383
12.—13.	28,00	700	— 50	65,9	1970,7	13,8	2,2	300	—
13.—14.	28,10	750	+ 100	69,2	2070,7	14,7	3,2	700	—
14.—15.	28,10	800	± 00	69,2	2070,7	14,7	3,2	500	1512
15.—16.	28,30	600	+ 200	69,47	2169	11,6	0,65	500	1628
16.—17.	28,20	800	— 100	69,52	2166	12,13	2,2	450	1625
17.—18.	28,10	800	— 100	69,52	2166	12,13	2,2	500	1630
18.—19.	28,10	950	± 00	69,52	2166	12,13	2,2	1000	1828
19.—20.	28,10	550	± 00	69,47	2169	11,7	0,96	1000	2109
20.—21.	28,05	600	— 50	69,47	2169	11,7	0,96	730	1955
21.—22.	27,85	550	— 200	69,47	2169	11.7	0,96	550	2047
22.—23.	27,80	450	— 50	69,47	2169	11,7	0,96	850	2225
23.—24.	27,83	500	+ 30	69,68	2166	11,6	1,9	740	2100
24.—25.	27,90	—	+ 70	69,68	2166	11,6	1,9	940	2210
25.—26.	27,85	520	— 50	69,68	2166	11,6	1,9	780	2183
26.—27.	27,80	450	— 50	69,68	2166	11,6	1,9	340	1935
27.—28.	27,95	500	+ 150	69,68	2166	11,6	1,9	790	1993

vom 23. Juli bis 10. September 1890.

11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Specifisches Gewicht des Harnes	Specifisches Gewicht des auf 2500 ccm verdünnten Harnes	Täglich im Harn ausgeschiedener Stickstoff in Gramm	Täglicher Koth in Gramm	Mittlere Menge des täglichen trockenen Kothes in Gramm	Täglich im Koth ausgeschiedener Stickstoff in Gramm (Mittel)	Täglich ausgeschiedener Gesammtstickstoff in Gramm	Bilanz des Stickstoffes in Gramm	Nr. des Ruhetages	Nr. des Arbeitstages
1,048 (17°)	1,024 (17°)	59,8	262,6	15,0	1,6	61,4	+0,6	8.	—
1,048	1,024 (17°)	59,2	0,0	22,6	2,6	61,8	+0,2	9.	—
1,036 (20°)	1,0245 (18°)	59,4	267,3	22,6	2,6	62,0	+0,0	10.	—
1,044 (18,5°)	1,0245 (16,5°)	58,7	0,0	17,6	2,1	60,9	+1,1	11.	—
1,0435 (19°)	1,024 (17°)	59,3	236,5	17,6	2,1	61,4	+0,6	—	1. Vollarbeit
1,044 (20°)	1,024 (17,5°)	60,2	164,2	23,9	2,9	63,1	—1,0	—	2. „
1,040 (18,5°)	1,027 (17,5°)	66,8	162,5	23,9	2,9	69,7	—7,7	—	3. „
1,044 (18,5°)	1,0255 (17°)	63,3	139,5	23,9	2,9	66,2	—4,2	—	4. „
—	—	66,8	207,7	23,9	2,9	69,7	—7,7	—	5. „
—	—	61,9	verloren	23,9	2,9	64,8	—2,8	—	6. „
1,044 (16°)	1,0230 (16°)	58,3	verloren	23,9	2,9	61,2	+0,8	—	7. „
1,042 (17°)	1,0245 (16°)	61,5	179,3	23,9	2,9	64,4	—2,4	—	8. 2/3 Arbeit
1,043 (19°)	1,0265 (17°)	64,4	177,4	23,9	2,9	67,3	—2,0	—	9. Vollarbeit
—	1,0255 (18°)	63,2	165,5	23,9	2,9	66,1	—0,8	—	10. „
—	1,0265 (18°)	65,1	—	23,2	2,7	67,8	—2,5	—	11. „
—	1,0275	65,1	251,0	23,2	2,7	67,8	—2,5	—	12. „
—	1,0265 (17°)	64,5	—	23,2	2,7	67,2	—1,9	—	13. „
—	1,0265 (17°)	66,1	308,3	23,2	2,7	68,8	—2,6	—	14. „
—	1,0260 (18,5°)	65,9	183,7	23,2	2,7	68,6	—2,4	—	15. „
—	1,0265 (18,5°)	64,9	172,9	23,2	2,7	67,6	—1,4	—	16. „
—	—	65,6	170,0	23,2	2,7	68,3	—2,4	—	17. „
—	—	68,5	169,5	23,2	2,7	71,2	—0,96	—	18. „
—	1,0275	67,4	276,0	23,2	2,7	70,1	—0,9	—	19. „
—	1,028 (19°)	70,1	146,6	22,8	2,55	72,7	—3,2	-	20. „
—	1,028 (18,5°)	69,3	110,7	22,8	2,55	71,9	—2,4	—	21. „
—	1,0275 (19,5°)	68,9	179,2	22,8	2,55	71,5	—2,0	—	22. „
—	1,0265 (20,5°)	67,3	—	22,8	2,55	69,9	—0,4	—	23. „
—	1,028	68,4	110,6	22,8	2,55	71,0	—1,5	—	24. 2/3 Arbeit
—	1,0255 (19,5°)	64,3	155,3	22,80	2,55	66,9	+2,6	—	25. „
—	1,0265 (20°)	67,6	109,7	22,80	2,55	70,2	—0,7	—	26. „
—	1,0265 (18°)	65,0	230,4	22,80	2,55	67,6	+1,9	—	27. „
—	1,0255 (19,5°)	66,7	131,5	22,34	2,5	69,2	+0,5	—	28. „
—	1,0255 (18°)	65,1	177,9	22,34	2,5	67,6	+2,1	—	29. „
—	1,0265 (17,5°)	67,2	152,9	22,34	2,5	69,7	±0,0	—	30. „
—	1,0265 (17°)	66,7	172,3	22,34	2,5	69,2	+0,5	—	31. „
—	1,0255 (16,7°)	67,9	127,3	22,34	2,5	70,4	—0,7	—	32. „

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Datum 1890	Körpergewicht in Kilogramm Morgens 8 Uhr	Abnahme d. Körpergewichtes nach der Arbeit in Gramm	Tägliche Aenderung des Körpergewichts in Gramm	Täglich zugeführter Stickstoff in Gramm	Tägliche Fleischnahrung in Gramm	Tägliche Rohfettnahrung in Gramm	Tägl. Kohlehydratnahrung in Gramm	Täglich gesoffenes Wasser in Cubikcentimeter	Tägliches Volum des Harnes in Cubikcentimeter
August									
28.—29.	27,95	500	0	69,68	2166	11,6	1,9	560	1998
29.—30.	28,05	480	+ 100	69,68	2166	11,6	1,9	540	1950
30.—31.	28,35	+ 380	+ 300	69,68	2166	11,6	1,9	1000	2204
31. August bis 1. September	28,45	—	+ 100	69,68	2166	11,6	1,9	160	1770
September									
1.—2.	28,25	—	— 200	69,68	2166	11,6	1,9	150	1448
2.—3.	28,55	—	+ 300	69,68	2166	11,6	1,9	460	1726
3.—4.	28,90	—	+ 350	69,68	2166	11,6	1,9	362	1710
4.—5.	29,05	—	+ 150	69,68	2166	11,6	1,9	730	2148
5.—6.	29,05	—	+ 000	69,68	2166	11,6	1,9	210	1620
6.—7.	29,15	—	+ 100	69,68	2035,0	12,8	16,5	220	1495
7.—8.	29,25	—	+ 100	69,68	2035,0	12,8	16,5	560	1665
8.—9.	29,48	—	+ 230	69,68	2035,0	12,8	16,5	730	1756
9.—10.	29,50	—	+ 20	69,68	2035,0	12,8	16,5	210	1653
10.—11.	29,70	—	+ 200	69,68	2035,0	12,8	16,5	800	1826

Tabelle, betreffend Arbeitsperiode

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Datum 1890	Körpergewicht in Kilogramm	Abnahme d. Körpergewichtes nach der Arbeit in Gramm	Tägliche Aenderung des Körpergewichtes in Gramm	Täglich zugeführter Stickstoff in Gramm	Tägliche Fleischnahrung in Gramm	Tägliche Rohfettnahrung in Gramm	Tägliche Kohlehydratnahrung in Gramm	Täglich gesoffenes Wasser in Cubikcentimeter
October								
11.—12.	30,60	—	— 100	68,4	2090,2	7,6	16,3	598
12.—13.	30,75	—	+ 150	68,4	2090,2	7,6	16,3	990
13.—14.	30,70	—	— 50	68,4	2090,2	7,6	16,3	872
14.—15.	30,90	—	+ 200	68,4	2090,2	7,6	16.3	964
15.—16.	30,85	—	— 50	68,4	2090,2	7,6	16.3	1000
16.—17.	30,85	—	+ 00	68,4	2090,2	7,6	16,3	899
17.—18.	30,75	—	— 100	68,4	2090,2	7,6	16,3	815
18.—19.	30,85	—	+ 100	68,4	2090,2	7,6	16,3	965
19.—20.	30,90	—	+ 50	68,4	2090,2	7,6	16.3	918
20.—21.	30,40	750	— 500	68,4	2090,2	7,6	16,3	708
21.—22.	30,60	550	+ 200	68,4	2090,2	7,6	16.3	1435

11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Specifisches Gewicht des Harnes	Specifisches Gewicht des auf 2500 Cubikcentimeter verdünnten Harnes	Täglich im Harn ausgeschiedener Stickstoff in Gramm	Täglicher Koth in Gramm	Mittlere Menge des täglichen trockenen Kothes in Gramm	Täglich im Koth ausgeschiedener Stickstoff in Gramm (Mittel)	Täglich ausgeschiedener Gesammtstickstoff in Gramm	Bilanz des Stickstoffes in Gramm	Nr. des Ruhetages	Nummer des Arbeitstages
—	1,0260 (17°)	66,0	166,0	22,34	2,5	68,5	+ 1,2	—	33. 2/3 Arbeit
—	1,0265 (16°)	65,0	102,0	22,34	2,5	67,5	+ 2,2	—	34. "
—	1,028 (15,5°)	70,4	0,0	22,34	2,9	75,3	— 3,6	—	35. "
—	1,027 (15°)	67,4	0,0	21,3	2,9	70,3	— 0,6	1.	—
—	1,0245 (15°)	59,5	484,8	21,3	2,9	62,4	+ 7,3	2.	—
—	1,0255 (14,5°)	63,4	67,1	21,3	2,9	66,3	+ 3,4	3.	—
—	1,0255 (16°)	64,2	0,0	21,3	2,9	67,1	+ 2,6	4.	—
—	1,0265 (16°)	67,0	207,9	21,3	2,9	69,9	— 0,2	5.	—
—	1,0245 (16,5°)	61,4	272,5	21,3	2,9	64,3	+ 5,4	6.	—
—	1,0244 (15°)	60,0	120,6	21,3	2,9	62,9	+ 6,8	7.	—
—	1,0265 (15,5°)	64,6	188,5	21,3	2,9	67,5	+ 2,2	8.	—
—	1,0265 (15,5°)	62,9	133,5	21,3	2,9	65,8	+ 3,9	9.	—
—	1,026 (15°)	63,1	144,9	21,3	2,9	66,0	+ 3,7	10.	—
—	1,0255 (16°)	63,4	140,2	21,3	2,9	66,3	+ 3,4	11.	—

vom 11. October bis 9. December 1890.

10	11	12	13	14	15	16	17	18
Tägliches Volum des Harnes in Cubikcentimeter	Specifisches Gewicht des auf 2500 Cubikcentimeter verdünnten Harnes	Täglich im Harn ausgeschiedener Stickstoff in Gramm	Täglicher Koth in Gramm	Täglich im Koth ausgeschiedener Stickstoff in Gramm (Mittel)	Täglich ausgeschiedener Gesammtstickstoff in Gramm	Bilanz des Stickstoffes in Gramm	Nummer des Ruhetages	Nummer des Arbeitstages
2270	1,0255 (15°)	63,8	352,4	3,4	67,2	+ 1,2	15.	—
2258	1,0255 (15°)	64,2	219,0	3,4	67,6	+ 0,8	16.	—
2278	1,0265 (15°)	64,4	196,5	3,4	67,8	+ 0,6	17.	—
2258	1,0265 (15°)	64,0	222,0	3,4	67,4	+ 1,0	18.	—
2282	1,0265 (15°)	66,2	214,4	3,4	69,6	— 1,2	19.	—
2282	1,0255 (14°)	62,4	171,2	3,4	65,8	+ 2,6	20.	—
2296	1,0270 (13°)	64,9	239,6	3,4	68,3	+ 0,1	21.	—
2295	1,0265 (13°)	64,3	164,9	3,4	67,7	+ 0,7	22.	—
2332	1,0265 (10°)	64,6	189,2	3,4	68,0	+ 0,4	23.	—
2428	1,0280 (12°)	66,2	verloren	4,1	70,3	— 1,9	—	1. 2/3 Arbeit
2596	1,0280 (9°)	65,8	281,9	4,1	69,9	— 1,5	—	2. "

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Datum 1890	Körpergewicht in Kilogramm	Abnahme d. Körpergewichts nach der Arbeit in Gramm	Tägliche Aenderung des Körpergewichts in Gramm	Täglich zugeführter Stickstoff in Gramm	Tägliche Fleischnahrung in Gramm	Tägliche Rohfettnahrung in Gramm	Tägliche Kohlehydratnahrung in Gramm	Täglich gesoffenes Wasser in Cubikcentimeter
October								
22.—23.	30,45	600	— 150	68,4	2090,2	7,6	16,3	1150
23.—24.	30,00	700	— 450	68,4	2090,2	7,6	16,3	675
24.—25.	30,10	450	+ 100	68,4	2090,2	7,6	16,3	812
25.—26.	29,95	350	— 150	68,4	2090,2	7,6	16,3	610
26.—27.	29,85	550	— 100	68,4	2090,2	7,6	16,3	690
27.—28.	29,90	450	+ 50	68,4	2090,2	7,6	16,3	656
28.—29.	29,60	520	— 300	68,4	2090,2	7,6	16,3	268
29.—30.	29,90	450	+ 300	68,4	2090,2	7,6	16,3	1218
30.—31.	29,80	500	— 100	68,4	2090,2	7,6	16,3	358
31. Octob. bis 1. November	29,6	550	— 200	68,4	2090,2	7,6	16,3	353
November								
1.—2.	29,75	450	+ 150	68,4	2090,2	7,6	16,3	668
2.—3.	29,55	680	— 200	68,4	2090,2	7,6	16,3	?
3.—4.	29,60	600	+ 50	68,4	2090,2	7,6	16,3	668
4.—5.	29,45	750	— 150	68,4	2090,2	7,6	16,3	723
5.—6.	29,25	550	— 200	68,4	2090,2	7,6	16,3	118
6.—7.	29,25	700	+ 00	68,4	2090,2	7,6	16,3	452
7.—8.	28,7	700	— 550	68,4	2090,2	7,6	16,3	318
8.—9.	28,8	500	+ 100	68,4	2090,2	7,6	16,3	390
9.—10.	28,95	450	+ 150	68,4	2090,2	7,6	16,3	710
10.—11.	28,80	450	— 150	68,4	2090,2	7,6	16,3	290
11.—12.	29,00	400	+ 200	68,4	2090,2	7,6	16,3	377
12.—13.	28,85	550	— 150	68,4	2090,2	7,6	16,3	152
13.—14.	28,80	400	— 50	68,4	2090,2	7,6	16,3	220
14.—15.	28,70	500	— 100	68,4	2090,2	7,6	16,3	145
15.—16.	28,90	400	+ 200	68,4	2090,2	7,6	16,3	378
16.—17.	28,85	500	— 50	68,4	2090,2	7,6	16,3	0
17.—18.	28,90	450	+ 50	68,4	2090,2	7,6	16,3	585
18.—19.	28,95	450	+ 50	69,3	2152,8	9,2	7,5	165
19.—20.	28,95	500	0	69,3	2152,8	9,2	7,5	192
20.—21.	28,90	400	— 50	69,3	2152,8	9,2	7,5	42
21.—22.	28,85	450	— 50	69,3	2152,8	9,2	7,5	259
22.—23.	28,80	400	— 50	69,3	2152,8	9,2	7,5	0
23.—24.	28,80	330	0	69,3	2152,8	9,2	7,5	70
24.—25.	28,75	400	— 50	69,3	2152,8	9,2	7,5	18
25.—26.	28,80	450	+ 50	69,3	2152,8	9,2	7,5	230
26.—27.	28,60	700	— 200	69,3	2152,8	9,2	7,5	230
27.—28.	28,60	600	0	76,2	2368,1	10,1	8,3	347

10	11	12	13	14	15	16	17	18
Tägliches Volum des Harnes in Cubikcentimeter	Specifisches Gewicht des auf 2500 ccm verdünnten Harnes	Täglich im Harn ausgeschiedener Stickstoff in Gramm	Täglicher Koth in Gramm	Täglich im Koth ausgeschiedener Stickstoff in Gramm (Mittel)	Täglich ausgeschiedener Gesammtstickstoff in Gramm	Bilanz des Stickstoffes in Gramm	Nummer des Ruhetages	Nummer des Arbeitstages
2633	1,028 (10°)	67,9	242,6	4,1	72,0	— 3,6	—	3. 2/3 Arbeit
2255	1,028 (11°)	65,2	290,2	4,1	69,3	— 0,9	—	4. "
2189	1,027 (11°)	65,9	171,3	4,1	70,0	— 1,6	—	5. "
2122	1,0275 (12°)	65,1	287,7	4,1	69,2	— 0,8	—	6. "
2032	1,0275 (11°)	65,4	291,3	4,1	69,5	— 1,1	—	7. "
2125	1,0275 (10°)	66,9	verloren	4,1	71,0	— 2,6	—	8. "
1921	1,028 (10°)	66,4	283,2	4,1	70,5	— 2,1	—	9. "
2382	1,0275 (11°)	67,4	181,3	3,9	71,3	— 2,9	—	10. "
1982	1,0275 (11°)	65,3	185,7	3,9	69,2	— 0,8	—	11. "
1895	1,0275 (11°)	65,3	206,2	3,9	69,2	— 0,8	—	12. "
2015	1,0275 (13°)	66,6	200,1	3,9	70,5	— 2,1	—	13. "
1855	1,0275 (12°)	64,4	357,2	3,9	68,3	— 0,1	—	14. "
1836	1,0275 (12°)	65,1	321,3	3,9	69,0	— 0,6	—	15. "
2170	1,0285 (12°)	68,3	277,5	3,9	72,2	— 3,8	—	16. Vollarbeit
1802	1,0280 (12,5°)	65,8	121.8	3.9	69.7	— 1.3	—	17. "
1770	1,0275 (12°)	64,5	verloren	3.8	68,3	+ 0,1	—	18. "
—	—	67,2	295,0	3,8	71,0	— 2,6	—	19. "
1648	1,0275 (11°)	64,0	verloren	3,8	67,8	+ 0,6	—	20. "
1772	1,0275 (13°)	65,9	356,8	3,8	69,7	— 1,3	—	21. 1/2 Arbeit
1632	1,027 (11°)	63,5	435,2	3,8	67,3	— 1,1	—	22. "
1680	1,0275 (11°)	66,0	265,3	3,8	69,8	— 1,4	—	23. "
1628	1,0275 (11°)	64,7	272,8	3,8	68,5	+ 0,1	—	24. "
1594	1,0275 (11°)	63,8	464,0	3.8	67,6	+ 0.8	—	25. "
1582	1,0280 (11°)	65,3	250,0	3.8	69.1	— 0.7	—	26. "
1688	1,0275 (12°)	64,9	187,9	3.8	68,7	— 0,3	—	27. "
1550	1,0270 (12°)	63,4	233,7	3,8	67,2	+ 1,2	—	28. "
1774	1,027 (12°)	66,1	396,5	3,8	69.9	— 1,5	—	29. "
1675	1,0275 (13°)	64,0	261,2	3,8	67,8	+ 1,5	—	30. "
1645	1,0285 (12°)	67,5	260,0	3,8	71,3	— 2,0	—	31. "
1633	1,0280 (13°)	63,3	259,0	3,8	67,1	+ 2,2	—	32. "
1708	1,0280 (11°)	66,5	274,7	3,7	70,2	— 0,9	—	33. "
1686	1,0275 (12°)	66,3	151,7	3,7	70,0	— 0,7	—	34. "
1582	1,0265 (13°)	61,4	217,0	3,7	65,1	+ 4,2	—	35. "
1676	1,0285 (10°)	68,5	verloren	3,7	72,2	— 2,9	—	36. "
1648	1,0285 (9°)	67,7	verloren	3,7	71,4	— 2,1	—	37. "
1840	1,0305	70,8	239,2	3,7	74,5	— 5,2	—	38. Vollarbeit
1872	1,0305 (8°)	69,4	263,2	3,7	73,1	+ 3,1	—	39. "

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Datum 1890	Körpergewicht in Kilogramm	Abnahme d. Körpergewichts nach der Arbeit in Gramm	Tägliche Aenderung des Körpergewichts in Gramm	Täglich zugeführter Stickstoff in Gramm	Tägliche Fleischnahrung in Gramm	Tägliche Rohfettnahrung in Gramm	Tägliche Kohlehydratnahrung in Gramm	Täglich gesoffenes Wasser in Cubikcentimeter
November								
28.—29.	28,60	700	0	76,2	2368,1	10,1	8,3	374
29.—30.	28,45	600	— 150	76,2	2368,1	10,1	8,3	275
30. November bis 1. December	28,50	—	+ 50	69,3	2152,8	9,2	7,5	112
December								
1.—2.	28,4	—	— 100	62,4	1937,5	8,3	6,8	34
2.—3.	28,35	—	— 50	62,4	1937,5	8,3	6,8	0
3.—4.	28,35	—	0	62,4	1937,5	8,3	6,8	0
4.—5.	28,25	—	— 100	62,4	1937,5	8,3	6,8	15
5.—6.	28,47	—	+ 220	62,4	1937,5	8,3	6,8	290
6.—7.	28,55	—	+ 80	62,4	1937,5	8,3	6,8	40
7.—8.	28,48	—	— 70	62,4	1937,5	8,3	6,8	0
8.—9.	28,65	—	+ 170	62,4	1937,5	8,3	6,8	0

Tabelle, enthaltend die Werthe für Barometerstand, Arbeitsperiode vom 23. Juli

Datum 1890	Temperatur in ° C.			Barometer auf 0° reducirt	Regen von 24 St.
	Maximum	Minimum	Mittel		
Juli					
23.—24.	19,6	16,7	18,1	752,7	0,3
24.—25.	20,6	13,2	16,9	755,5	2,4
25.—26.	20,1	9,3	14,7	758,9	0,0
26.—27.	20,3	10,2	15,2	757,6	0,0
27.—28.	22,7	13,2	17,9	753,4	0,0
28.—29.	26,3	15,8	21,0	756,8	0,2
29.—30.	21,6	11,8	16,7	756,7	0,0
30.—31.	24,7	13,7	19,2	757,4	0,0
31. Juli bis 1. August	27,8	15,4	21,6	754,9	0,0
August					
1.—2.	29,7	17,8	23,7	754,3	3,3
2.—3.	22,1	14,8	18,4	758,2	16,5
3.—4.	19,9	12,9	16,4	761,0	2,6

Datum 1890	Temperatur in ° C.			Barometer auf 0° reducirt	Regen von 24 St. in Mm.
	Maximum	Minimum	Mittel		
August					
4.—5.	21,9	14,1	18,0	758,0	0,1
5.—6.	23,9	16,5	20,2	755,1	0,0
6.—7.	25,0	17,0	21,0	756,4	1,0
7.—8.	22,4	15,2	18,8	756,0	0,0
8.—9.	20,9	14,9	17,9	754,6	0,0
9.—10.	25,0	16,4	20,7	752,6	0,0
10.—11.	26,5	16,2	21,3	751,9	6,3
11.—12.	24,4	16,0	20,2	751,6	4,4
12.—13.	22,1	15,8	18,9	749,4	0,6
13.—14.	23,1	15,2	19,2	752,0	3,6
14.—15.	20,8	14,0	17,4	753,6	0,0
15.—16.	22,3	18,0	20,1	753,9	0,0
16.—17.	25,9	13,4	19,6	755,1	0,0
17.—18.	24,4	17,3	20,8	750,4	3,4

10	11	12	13	14	15	16	17	18
Tägliches Volum des Harnes in Cubikcentimeter	Specifisches Gewicht des auf 2500 Cubikcentimeter verdünnten Harnes	Täglich im Harn ausgeschiedener Stickstoff in Gramm	Täglicher Koth in Gramm	Täglich im Koth ausgeschiedener Stickstoff in Gramm (Mittel)	Täglich ausgeschiedener Gesammtstickstoff in Gramm	Bilanz des Stickstoffes in Gramm	Nummer des Ruhetages	Nummer des Arbeitstages
1920	1,0325 (5°)	75,0	192,0	3,7	78,7	— 2,5	—	40. Vollarbeit
1958	1,0325 (5°)	72,3	194,9	3,7	76,0	+ 0,2	—	41. „
1602	1,0295 (7°)	69,1	—	3,4	72,5	— 3,2	1.	—
1562	1,027 (5°)	61,0	—	3,4	64,4	— 2,0	2.	—
1366	1,025 (4°)	57,6	—	3.4	61	+ 1,4	3.	—
1445	1,026 (7°)	59,8	—	3,4	63,2	— 0,8	4.	—
1328	1,026 (6°)	57,3	—	3,4	60,7	+ 1,7	5.	—
1512	1,0255 (9°)	58,8	—	3,4	62,2	+ 0,2	6.	—
1436	1,025 (5°)	56,5	—	3,4	59,9	+ 2,5	7.	—
1360	1,0245 (6°)	57,3	—	3,4	60,7	+ 1,7	8.	—
1215	1,0255 (4°)	56,7	—	3,4	60,1	+ 2,3	9.	—

Lufttemperatur und Wasserniederschlag für die bis 10. September 1890. (Bonner Sternwarte.)

Datum 1890	Temperatur in °C.			Barometer auf 0° reducirt	Regen von 24 St.	Datum 1890	Temperatur in °C.			Barometer auf 0° reducirt	Regen von 24 St. in Mm.
	Maximum	Minimum	Mittel				Maximum	Minimum	Mittel		
August						September					
18.—19.	27,5	19,3	23,4	751,5	0,4	1.—2.	16,2	6,1	11,1	763,3	0,1
19.—20.	27,4	15,0	21,2	753,4	0,0	2.—3.	15,6	5,2	10,4	762,5	0,1
20.—21.	24,5	13,3	18,9	758,3	0,0	3.—4.	18,5	10,8	14,6	762,1	0,0
21.—22.	22,1	14,3	18,2	757,3	6,2	4.—5.	20,6	12,2	16,4	763,5	0,0
22.—23.	19,1	11,8	15,4	752,2	0,0	5.—6.	20,5	14,9	17,4	764,0	0,1
23.—24.	23,7	14,7	19,2	748,1	6,6	6.—7.	20,4	12,9	16,6	765,5	0,0
24.—25.	18,8	9,8	14,3	747,6	0,2	7.—8.	17,1	11,0	14,0	765,2	0,0
25.—26.	16,9	9,1	13,0	746,5	0,2	8.—9.	18,4	10,0	14,2	763,8	0,0
26.—27.	17,3	14,2	15,7	745,0	2,0	9.—10.	18,4	11,0	14,7	760,4	0,0
27.—28.	18,0	9,6	13,8	751,6	20,1	10.—11.	22,7	13,3	18,0	757,9	0,0
28.—29.	18,8	10,8	14,8	753,5	5,1						
29.—30.	18,2	9,4	13,8	753,8	1,0						
30.—31.	16,7	9,5	13,1	756,8	0,4						
31. August bis 1. Sept.	16,4	7,6	12,0	761,5	0,0						

Tabelle, enthaltend die Werthe für Barometerstand, Lufttemperatur und Wasserniederschlag für die Arbeitsperiode vom 11. October bis 8. December 1890.

Datum 1890	Temperatur in ° C.			Barometer auf 0° reducirt	Regen von 24 Stunden in Mm.
	Maximum	Minimum	Mittel		
October					
11.—12.	15,6	5,3	10,4	766.6	0,2
12.—13.	16,9	5,8	11.3	765,2	0,2
13.—14.	19,7	6,8	13,2	760,1	0,2
14.—15.	20,5	9,2	14.8	751.3	0.0
15.—16.	15,1	5,6	10,3	744.7	8,8
16.—17.	12,1	5,8	8,9	747,1	3,1
17.—18.	9,4	7,6	8,5	746,4	10,5
18.—19.	10,6	7,6	9,1	752,1	7.6
19.—20.	11,0	3,9	7,4	759,0	3,4
20.—21.	7,3	0,3	3,8	764,8	0.0
21.—22.	7,0	— 0,7	3,1	768,4	0,0
22.—23.	6,6	4,0	5,3	765,5	0,9
23.—24.	8,8	7,3	8.0	759,3	3,3
24.—25.	11,6	9,0	10.3	750,5	0,1
25.—26.	12,4	6,5	9.4	739.8	9,3
26.—27.	10,8	3,4	7.2	747,8	2,3
27.—28.	6,2	1,3	3,7	755,9	0,2
28.—29.	5,5	1,0	3,2	757,9	1,0
29.—30.	9,1	5,2	7,1	754.8	1,6
30.—31.	7,6	6,3	6,9	750,6	0,3
31. October bis 1. November	9,1	6,8	7,9	746,1	1,9
November					
1.—2.	12,5	7,3	9,9	744,2	0,7
2.—3.	12,0	6,4	9,2	746,5	17,7
3.—4.	11,5	6,5	9,0	740,7	0,9
4.—5.	12,1	5,7	8,9	741,8	8,1
5.—6.	11,5	6,3	8,9	750.1	2,9
6.—7.	9,5	4,9	7,2	739,7	0.7
7.—8.	7,6	4,7	6,1	747.0	0.0
8.—9.	8,3	6,2	7,2	744,2	0,0
9.—10.	9,3	5,3	7.3	750,4	1,4
10.—11.	8,4	1.5	4,9	749,0	0.1
11.—12.	7,6	1,3	4.4	754,3	0,0
12.—13.	7,0	1,5	4,2	758,8	0.0
13.—14.	9,4	5,0	7,2	757,6	6,3
14.—15.	8,1	4,6	6.3	760,8	0,1
15.—16.	11,6	6.3	8.9	762.6	0.1
16.—17.	11,8	8.6	10,2	764.5	2.2

Datum 1890	Temperatur in ° C.			Barometer auf 0° reducirt	Regen von 24 Stunden in Mm.
	Maximum	Minimum	Mittel		
November					
17.—18.	11,5	6,1	8,8	766,6	0,0
18.—19.	9,8	7,6	8,7	767,1	4,0
19.—20.	10,5	4,9	7,7	765,0	0,8
20.—21.	11,0	9,7	10,3	760,9	6,3
21.—22.	11,3	6,8	9,0	757,1	6,7
22.—23.	9,4	6,0	7,7	741,5	19,5
23.—24.	14,2	6,7	10,4	731,3	13,0
24.—25.	10,4	2,2	6,3	745,2	1,6
25.—26.	3,7	— 5,0	— 0,6	755,4	0,0
26.—27.	— 2,3	—12,6	— 7,4	753,1	0,5
27.—28.	— 6,9	—11,3	— 9,1	756,4	0,0
28.—29.	— 6,7	— 7,3	— 7,0	756,2	1,0
29.—30.	— 5,7	— 6,8	— 6,2	766,8	8,1
30. November bis 1. December	— 1,0	— 5,9	— 3,4	758,7	0,0
December					
1.—2.	— 0,5	— 8,5	— 4,5	752,0	0,0
2.—3.	+ 1,5	— 1,6	0,0	745,1	0,0
3.—4.	+ 0,1	— 1,0	— 0,4	750,1	0,6
4.—5.	+ 2,4	— 3,7	— 0,6	752,7	0,0
5.—6.	+ 2,7	+ 0,2	+ 1,4	754,9	0,0
6.—7.	+ 2,5	— 6,2	— 1,8	758,8	0,0
7.—8.	+ 0,9	— 6,4	— 2,7	757,2	0,0
8.—9.	— 0,7	— 6,2	— 3,4	759,9	0,0

wiesen, dass diese Substanz aus Eiweiss allein entstehen kann. Ich habe nie geleugnet, dass bei ihrer Synthese Fette und Kohlehydrate auch verarbeitet werden können.

Da das Verständniss der Physiologie des Leberglykogenes und anderer Fragen es nöthig machte, auch auf die Beziehungen des Glykogenes zu den Muskeln einzugehen, bleibt uns jetzt nur noch eine Ergänzung des bereits Vorgetragenen übrig.

Der Erste, welcher die Beziehung des Glykogenes zur Muskelarbeit erkannt hat, war abermals Claude Bernard. Schon 1859, zwei Jahre nach der Entdeckung des Glykogenes, lässt er sich also vernehmen:[1])

„Bei den während der kalten Jahreszeit im Winterschlafe be-„findlichen Thieren findet man eine grosse Menge Glykogen in der

1) Cl. Bernard, Compt. rend. t. 48 p. 683. 1859.

„Leber angehäuft, und zwar in den Leberzellen. Ausserdem findet „man Glykogen, das nicht organisirt, aber in das Gewebe der Muskeln „und Lungen infiltrirt ist. Sobald das Thier erwacht, sich bewegt „und lebhafter athmet, wird das Glykogen verzehrt und verschwindet „aus diesen Geweben, fährt aber fort, sich in der Leber zu bilden. „Wenn bei gut genährten Säugethieren und Vögeln das Muskelgewebe „in Ruhe ist, sei es spontan, sei es künstlich nach Durchschneidung „des Nerven des Gliedes, sieht man ebenfalls das Glykogen sich zu- „weilen in den unthätigen Muskeln anhäufen, um später durch die „Thätigkeit derselben wieder zu verschwinden."

Systematische Versuche zum Beweise scheint Cl. Bernard nicht angestellt zu haben.

Solche Versuche sind zuerst von S. Weiss[1]) in das Werk gesetzt worden. Er benutzte von den beiden hinteren Extremitäten des Frosches die eine als Controlle und tetanisirte die andere bis zur Erschöpfung. Das Glykogen wurde nach der Methode von Brücke bestimmt und die Muskeln mit Kalilauge zerkocht. Das Ergebniss war, dass das Glykogen in den thätigen Muskeln eine Abnahme erfuhr von 24,27 % bis 50,427 %. —

In Bestätigung der Angaben von Cl. Bernard und in Ergänzung der Versuche von S. Weiss zeigte dann Th. Chandelon[2]), dass nach Durchschneidung der Nervi ischiadici und crurales bei Kaninchen eine sehr erhebliche Zunahme des Glykogengehaltes von 5,51 bis 172,4 % in den gelähmten Muskeln im Laufe von 2 bis 5 Tagen eintritt. Chandelon verglich den Glykogengehalt des gelähmten mit dem des gleichnamigen nicht gelähmten Muskels der anderen Seite mit Hülfe der Brücke'schen Methode. Das Wachsen des Glykogengehaltes hat vielleicht nur scheinbar in der Unthätigkeit des gelähmten Muskels seinen Grund, weil in dem nicht gelähmten Glied eine Abnahme stattfand. Das ist von Eduard Manché[3]) in einer besonderen Arbeit betont worden.

Eine Bestätigung der Versuche von S. Weiss wurde ferner durch W. Marcuse[4]) geliefert, der auch an Froschschenkeln experimentirte.

Das Ergebniss ersieht man aus folgender Tabelle:

---

1) S. Weiss, Sitzungsberichte d. Wiener Akademie d. Wissensch. Bd. 64 Abth. 1.

2) Th. Chandelon, Pflüger's Archiv Bd. 13 S. 626.

3) Eduard Manché, Zeitschrift f. Biol. Bd. 25 S. 169. 1889.

4) W. Marcuse, Pflüger's Archiv Bd. 39 S. 435. 1886.

Versuch	Glykogen-Procente der nicht gereizten Muskeln	Glykogen-Procente der gereizten Muskeln
I.	0,748	0,539
II.	—	—
III.	0,749	0,461
IV.	0,589	0,395
V.	0,542	0,341
Mittel	0,657	0,434

Die durch die Muskelthätigkeit bedingte Abnahme beträgt also 33,9 %.

Eine weitere Bestätigung aus dem Laboratorium von E. Külz lieferte Eduard Manché [1]) durch Vergleichung des Glykogengehaltes von ruhenden und tetanisirten Froschschenkeln. Er erhielt Abnahmen des Glykogenes im tetanisirten Schenkel von 12,76 bis 15,44 %.

Diese Versuche erhielten eine sehr werthvolle Ergänzung und Bestätigung durch Eduard Külz [2]). Zwei gut genährte und eingefahrene Hunde mussten einen schweren Wagen ziehen. Hund I von 45 500 g Gewicht lief im Ganzen den Wagen ziehend 9 Stunden 40 Minuten, wurde dann getödtet durch Verbluten. Das enthäutete und ausgeweidete Thier wird in der Medianlinie halbirt und die rechte Hälfte mit Kalilauge aufgeschlossen. Die gesammte Lösung betrug 17 500 ccm.

Ergebniss:

Körpertheil	Gewicht in Gramm	Gehalt an aschefreiem Glykogen in Gramm	Glykogengehalt in Procent
Leber	588	0,8923	0,16
Herz	345	2,1453	0,62
Rechte Körperhälfte . . .	14 450	24,5000	0,17
Linke Körperhälfte	14 458	24,5155	0,17

Absoluter Glykogenbestand des Thieres = 52,0531 g. Glykogengehalt pro 1 kg Thier = 1,16 g.

Da wir gesehen haben, dass der Glykogengehalt eines gut genährten, unermüdeten Hundes pro Kilo bis 38 g steigen kann, und

1) Eduard Manché, Zeitschrift f. Biol. Bd. 25 S. 169. 1889.
2) Eduard Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes S. 41. 1891.

dass bei einem Hund von ähnlicher Grösse, der 28 Tage hungerte, auf 1 kg 1,5 g Glykogen kam, so ist es gewiss, dass die Muskelarbeit in 9 ²/₃ Stunden einen Verlust an Glykogen erzeugte, der durch Hungern erst im Laufe von 28 Tagen erzielt wird.

Der Versuch wurde an einem zweiten Hunde wiederholt, welcher aber nicht so kräftig war und nur 6 Stunden 44 Minuten ziehen konnte. Gewicht des Thieres 17 250 g.

Ergebniss: Hund II.

Körpertheil	Gewicht in Gramm	Gehalt an aschefreiem Glykgen in Gramm	Glykogengehalt in Procent
Leber	385	0,1988	0,05
Herz	175	0,2388	0,14
Rechte Körperhälfte . . .	5520	1,4880	0,03
Linke Körperhälfte	5495	1,4813	0,03

Absoluter Glykogengehalt des Thieres = 3,4069 g. Glykogengehalt pro Kilo Thier = 0,20 g.

Hund III

wog 5 250 g, musste 6 Stunden im Tretrad laufen. Nach Tödtung Ergebniss:

Gesammtglykogen des Körpers = 8,2384 g. Glykogengehalt pro Kilo Thier = 1,63 g.

Hund IV

lief 8 Stunden 25 Minuten im Tretrad. Er war wohlgenährt und wog 7 100 g. Nach Tödtung Ergebniss:

Glykogenbestand des ganzen Thieres 4,0606 g. Glykogengehalt pro Kilo Thier = 0,66 g.

Diese Versuche lassen keinen Zweifel, dass bei erschöpfender, schwerer, lang andauernder Arbeit fast der ganze Glykogenvorrath des Körpers verbraucht wird.

Dass das Glykogen hierbei oxydirt wird, kann nicht bezweifelt werden. Aber welche Verwandlungen es durchläuft, wäre zu wissen von der äussersten Wichtigkeit. Die erste Stufe dieser Verwandlungen kennen wir nun, und sie ist keine Oxydation.

Wie bei der Leber die Innervation den Zuckergehalt steigert, so ist es auch bei den Muskeln der Fall und deutet darauf hin, dass die Muskelsubstanz für die Arbeit nicht unmittelbar das Glykogen, sondern erst den viel löslicheren Zucker verwerthet. Wir verdanken die Entdeckung dieser wichtigen

Thatsache J. Ranke[1]), der allerdings den Zucker nicht aus dem Glykogen ableitet. Dieser Forscher führte die Versuche zum Theil so aus, dass je von einer Anzahl Fröschen der eine Hinterschenkel nach der Ruhe, der andere nach dem Tetanus auf Zucker quantitativ untersucht wurde. Im Mittel aus mehreren Bestimmungen enthielt die trockene Substanz des ruhenden Muskels **0,058** %, des tetanisirten **0,082** % Zucker. (Bei Ranke steht wegen eines Druckfehlers 0,093 %.) „Im Durchschnitt betrug die Vermehrung „des Zuckers durch den Tetanus 41 %.“ [2]) Bestätigt sind Ranke's Versuche durch Otto Nasse[3]), der ebenfalls mit Froschmuskeln gearbeitet hat. G. Meissner[4]) hatte schon 1861 das allgemeine Vorkommen eines gährungsfähigen, vom Inosit verschiedenen Zuckers in dem Wasserextract frischer Skelettmuskeln von Menschen, Säugethieren, und zwar Fleisch- und Pflanzenfressern, ferner von Vögeln, Amphibien und Fischen mit Sicherheit nachgewiesen. Nach Meissner kommt dieser Zucker nicht bloss bei jedweder Art von Nahrung, sondern auch bei solcher vor, die kein Amylon und keinen Zucker enthält. Die Menge dieses Zuckers übersteigt die des Blutes und beträgt nach Meissner gewöhnlich ungefähr 0,2 bis 0,3 %. —

Da nun während des Tetanus das Glykogen ab- und der Zucker zunimmt, wird es sehr wahrscheinlich, dass der erstere Stoff sich durch Hydrolyse in den letzteren verwandelt. Da der Muskel bei starker Arbeit alles in ihm enthaltene Glykogen verbraucht und ausserdem noch den von der Leber zugeführten Zucker, so wäre es doch widersinnig, wenn die sich contrahirende Muskelsubstanz gleichzeitig Zucker absonderte. Offenbar entsteht der Zucker aus dem Glykogene, um ihn für die Verwerthung geschickter zu machen. Auch die Analogie mit der Leber nöthigt uns zu dieser Vorstellung.

Bei der Leber waren wir zu der Ansicht gelangt, dass der erregte Nerv spaltend auf das Protoplasma der Leberzelle wirkt, und dass ein Spaltungsproduct das diastatische Leberferment sei. Es fragt sich, ob für die Muskelsubstanz Aehnliches anzunehmen erlaubt ist.

Bereits Magendie[5]) entdeckte, dass in den Muskeln ein zuckerbildendes Ferment enthalten sei, und Cl. Bernard zeigte, wie bereits erwähnt, die fermentative Zuckerbildung im fötalen Muskel.

---

1) J. Ranke, Tetanus S. 168. Leipzig 1865.

2) J. Ranke, a. a. O. S. 190.

3) Otto Nasse, Pflüger's Archiv Bd. 2 S. 97. 1869. — Siehe auch Bd. 14 S. 473. 1877.

4) G. Meissner, Nachrichten v. d. Universität u. d. Kgl. Gesellsch. d. Wissensch. zu Göttingen 1861 Nr. 15. — Auch G. Meissner's Jahresbericht von 1861 S. 296.

5) Magendie, Compt. rend. t. 23 p. 189.

Claude Bernard[1]) hatte schon vor der Entdeckung des Glykogenes die Entstehung der Milchsäure in fötalen Muskeln nachgewiesen und in Folge dessen den Zucker als Muttersubstanz vermuthet, den er durch die Gährungsprobe als Traubenzucker wahrscheinlich machte. Auch zeigte Cl. Bernard, dass die fötalen Lungen Zucker erzeugen, wenn sie bei niederer Temperatur in verdünntem Alkohol digerirt werden. Bei Anwendung einer höheren Temperatur verläuft nach Cl. Bernard die Gährung, welche zur Säurebildung führt, so schnell, dass der Nachweis des Zuckers erschwert ist, weil die Säuregährung ihn zerstört. Da die fötalen Muskeln und Lungen reich an Glykogen sind, liegt es nahe, diese als Muttersubstanz des Zuckers aufzufassen, wie es bei der Leber gewiss der Fall ist.

Da die Zuckerbildung auch ohne Reizung des motorischen Nerven bei gleichzeitigem Schwinden des Glykogenes nach Aufhören des Blutkreislaufs (Chandelon)[2]) oder nach Entfernung des Muskels von dem Organismus sich zu äussern fortfährt, tritt die Frage an uns heran, ob wir es mit einem physiologischen Vorgange, wie bei der Leber, oder mit einem Fäulnissprocess zu thun haben.

Moritz Werther[3]) hat die Versuche unter den für Asepsis und Antisepsis nöthigen Vorsichtsmaassregeln angestellt mit den Muskeln des Kaninchens und folgendem Ergebniss:

Menge der Muskulatur in Gramm		Dauer der Erwärmung	Temperatur	Procentgehalt der Muskeln am Glykogen
Frisch	40	3 Stunden	45—48° C.	0,239
Starr	39			0,003
Frisch	41	$5^1/_2$ Stunden	43—47° C.	0,234
Starr	39			0,019

Zu ähnlichen Ergebnissen führten die Versuche mit den Muskeln der Katze.

Sogar in den auf Eis liegenden Muskeln der Frösche schwand in 30 Stunden der Procentgehalt von 0,53 auf 0,11[4]) Glykogen.

1) Claude Bernard, Leçons. Cours d'hiver p. 383. 1854—1855.

2) Chandelon zeigte das Verschwinden des Glykogenes in Muskeln, deren Arterie unterbunden worden war. Pflüger's Archiv Bd. 13 S. 628.

3) M. Werther, Pflüger's Archiv Bd. 46 S. 63. 1890.

4) M. Werther, a. a. O. S. 81.

Von Eduard Külz[1]) besitzen wir Angaben über die Schnelligkeit des Glykogenschwundes, die für die Frage der Glykogenanalyse von der grössten Wichtigkeit erscheinen.

Von einem Hunde gaben 50 g Muskeln (Adductoren) vom linken Schenkel sofort untersucht 0,278 g Glykogen, 50 g Muskeln (Adductoren) der rechten Seite 30 Minuten später 0,2463 g. Also der Procentgehalt ist in 30 Minuten von 0,556 auf 0,492 gefallen. Also hat sich das Glykogen um 11,5 % verringert. Es fällt desshalb auf, dass E. Külz aus dem Leberstücke eines Hundes, das 8 Tage im Zimmer liegen geblieben war und das 58 g wog, noch 4,2 g Glykogen darstellen konnte. Ich kann bestätigen, dass ein solcher Versuch öfter von mir mit gleichem Erfolg mit Pferdefleisch wiederholt worden ist. Also genau wie bei der Leber schwindet das Glykogen unmittelbar nach dem Tod am schnellsten, später aber sehr langsam, und schliesslich scheint es fast, als wäre das Ferment erschöpft, weil sich das Glykogen fast nicht mehr vermindert.

Eduard Külz liess den Gegenstand dann von seinem Schüler August Cramer[2]) weiter untersuchen. Das Ergebniss war, dass das Glykogen der Muskeln nach dem Tode um so langsamer schwindet, je niedriger die Temperatur ist und dass die Körpertemperatur von 40°, welche 4 Stunden auf den Muskel einwirkt, genügt, um den grössten Theil des Glykogenes zum Verschwinden zu bringen. Cramer verglich gleichnamige Muskeln desselben Kaninchens links und rechts, verarbeitete den linken Muskel sofort, den rechten, nachdem er 4 Stunden bei 40° C. gelegen hatte. Das Ergebniss war:

Nummer	Frischer Muskel der linken Seite	Auf 40° C. während 4 Stunden erwärmter Muskel der rechten Seite
	Glykogengehalt in Procenten	
I. Hund	0,135	0,044
II. Hund	0,077	0,023
III. Kaninchen	0,417	0,025
IV. Kaninchen	0,444	0,029
Mittel	0,268	0,030

Der Gehalt der Muskeln hat sich also in 4 Stunden bei einer Temperatur von 40° C. verringert um

88,8 %.

1) Eduard Külz, Pflüger's Archiv Bd. 24 S. 57. 1881.

2) August Cramer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 24 S. 79.

Die ausserordentlich starke Zersetzung des Glykogenes ist wohl nicht immer zu beobachten. Ich habe ja bereits oben dargelegt, dass die Quelle der Muskelkraft sicher in verschiedenen Stoffen liegen kann. Welchen Stoff der Muskel verarbeitet, hängt von seinem Ernährungszustande ab. Vollzieht sich der Stoffwechsel nur auf Kosten von Eiweiss, so wird das Glykogen unangegriffen im Muskelgewebe verharren. Man muss daran denken, wenn zwei so zuverlässige Forscher wie Boehm und Hoffmann melden, dass die Todtenstarre der Muskeln sich ohne Schwund des Glykogenes vollziehen könne. Rudolf Boehm[1]) theilt folgende merkwürdige Versuche mit. Er verglich den Glykogengehalt der Muskeln ein Mal unmittelbar nach dem Tode und nach Ablauf von 1 bis 2 Stunden. „Auf der einen Körperseite der durch Strangulation getödteten Katze „wurden möglichst rasch alle Muskeln abpräparirt und sofort in „Arbeit genommen; die Präparation und Verarbeitung der zweiten „Körperhälfte erfolgte 1 bis 2 Stunden später. Der Cadaver des „Thieres lag in der Zwischenzeit in einem mässig geheizten Zimmer „auf dem Tisch." Beide Muskelportionen wurden genau in der gleichen Weise behandelt.

Ergebniss der Boehm'schen Versuche:

Nummer	Aschefreies Glykogen in Procenten sofort nach dem Tode	Zeit zwischen Tod und Untersuchung der zweiten Körperhälfte	Aschefreies Glykogen in den Muskeln der anderen Körperhälfte in Procent
I.	0,13	1 St. 10 Min.	0,16
II.	0,10	1 „ 55 „	0,15
III.	0,39	2 „ 00 „	0,34
IV.	0,33	2 „ 15 „	0,38

Boehm wiederholte diese Versuche mit gleichem Erfolg, indem er den Cadaver bis zu 24 Stunden in einem kalten Raume aufhängte.

Wenn der Cadaver aber so lange Zeit bei Zimmerwärme aufbewahrt wurde, fand ein Verlust an Glykogen statt.

Da nun in den Fällen, bei denen kein Glykogenverlust vorhanden war, doch die Starre mit Säurebildung eintrat, folgert Boehm[2]), dass das Glykogen nicht die Muttersubstanz der ent-

1) Rudolf Boehm, Pflüger's Archiv Bd. 23 S. 52. 1880.
2) Rudolf Boehm, Pflüger's Archiv Bd. 23 S. 55.

standenen Milchsäure sei. Durch quantitative Bestimmungen bezeugte Boehm das Anwachsen des Milchsäuregehaltes bei Unverändertbleiben des Glykogengehaltes[1]) nach Eintritt der Starre.

In welcher Beziehung das Glykogen oder der aus ihm entstandene Zucker zu den Milchsäuren des Fleisches steht, ist bis jetzt mit Sicherheit nicht zu entscheiden.

Schliesslich aber ist besonders hervorzuheben, dass die postmortale Hydrolyse des Glykogenes unter verschiedenen Bedingungen mit sehr verschiedener Stärke auftritt, sowie dass wir über die mögliche Grösse dieser Verwandlung in den ersten Momenten nach der Tödtung eines Thieres Nichts wissen. Daraus folgt, dass die beste analytische Methode der Analyse den Glykogenwerth immer zu klein ergibt, ohne dass man die Grösse des Fehlers kennt. Wie auf Grund einer stillen Uebereinkunft wird dieser Fehler allgemein gar nicht besprochen, als ob er sicher niemals von Bedeutung sein könnte. Wir müssen uns bewusst bleiben, dass hier eine faule Stelle ist, die nicht todtgeschwiegen werden soll.

Es bleibt uns endlich noch übrig, die Verwandlung des Muskelglykogenes vom chemischen Standpunkte aus genauer zu betrachten.

A. Panormoff[2]) hat den Beweis zu liefern gesucht, dass unter den Muskelzuckern Traubenzucker vorkommt. Zerkleinertes frisches Hundefleisch wurde mit siedendem Wasser ausgezogen, filtrirt, das Filtrat eingeengt und mit Alkohol gefällt. Aus dem Filtrat hiervon erhielt er mit Phenylhydrazin ein Osazon, das in Glukoson und auf's Neue in Osazon verwandelt wurde, welches nach ihm die Zusammensetzung und Eigenschaften des Glukosazons besass. Es stimmt allerdings die gefundene Elementarzusammensetzung des „Glukosazons" mit der berechneten überein. Er findet aber den Schmelzpunkt zu 195° C., während er nach E. Fischer[3]) 205° C. ist. Er hat auch bei anderen Thieren Glukosazon aus den Muskeln gewonnen und aus denen des Hechtes die bei 165° C. schmelzenden Krystalle der 5-Benzoyl-Dextrose nach Baumann's etwas modificirtem Verfahren dargestellt. Panormoff hält sich desshalb für berechtigt, den Beweis für Dextrose erbracht zu haben. Die Gewinnung des Maltosazons gelang nicht.

Die Frage wurde in neuester Zeit durch W. A. Osborne und S. Zobel[4]) nochmals bearbeitet, nachdem durch F. W. Pavy und

1) Rudolf Boehm, Pflüger's Archiv Bd. 23 S. 59.

2) A. Panormoff, Zeitschrift f. physiol. Chem. Bd. 17 S. 596. 1894.

3) Emil Fischer, Bericht d. deutschen chem. Gesellsch. Bd. 23 S. 2119. 1890.

4) W. A. Osborne und S. Zobel, Journal of Physiology vol. 29 no. 1 p. 1. 1903.

Siau[1]) die Angaben Panormoff's bestätigt worden waren. Es handelte sich darum, festzustellen, ob bei der Verwandlung des Glykogenes in Dextrose als Zwischenproduct die Maltose nachgewiesen werden könne.

Zuerst untersuchen W. A. Osborne und S. Zobel, welche Spaltungsproducte zu gewinnen waren aus Lösungen von Glykogen, welche der Einwirkung der Enzyme der Malzdiastase, der Takadiastase, des gemischten Speichels, sowie des Pankreassaftes unter aseptischen Bedingungen ausgesetzt wurden.

Beide Forscher stiessen bei der Hydrolysirung des Glykogenes auf die sogenannte „Isomaltose", welche nach den Untersuchungen von Brown und Morris[2]) nicht existirt, weil sie nur verunreinigte Maltose ist.

Bei Behandlung von Glykogenlösung mit Pankreassaft wurde ein Osazon erhalten, das bei 153° C. schmolz. Es wird „Isomaltose" genannt und ist keine chemisch reine Substanz. Wenn das Filtrat hiervon wiederholt mit immer stärkerem Alkohol gefällt und die abgedunsteten Filtrate mit Phenylhydrazin versetzt wurden, stieg der Schmelzpunkt des Osazons fortwährend. Das Filtrat der Fällung mit 66 %igem Alkohol ergab ein Osazon mit dem Schmelzpunkt 156° C., mit 85 %igem Alkohol ein Osazon mit Schmelzpunkt 185°, mit 94 %igem Alkohol ein Osazon mit Schmelzpunkt 204° C. Die reine Maltose lieferte das bei 205° C. schmelzende Maltosazon.

Wenn Maltosazon in dem Filtrat von 66 % Alkohol gelöst wurde, so konnte Maltosazon nicht wieder erhalten werden, sondern nur Osazone von niedrigem Schmelzpunkt: „Isomaltose". Die Verunreinigung hindert also die Ausscheidung des Maltosazons mit seinen charakteristischen Eigenschaften.

Die Untersuchung der verschiedenen Muskelzuckerarten geschah nun so, dass frischer Fleischbrei von Hunden, Kaninchen u. s. w. mit heissem Wasser ausgezogen wurde. Das Filtrat hiervon wurde bei vermindertem Druck eingeengt und dann mit dem dreifachen Volum Alkohol gefällt. Das Filtrat hiervon wurde in vacuo zu einem Syrup abgedunstet. Dieser gab mit Phenylhydrazin ein Gemenge von Glukosazon, „Isomaltosazon" und Spuren anderer Verbindungen, die nicht weiter verfolgt wurden. Die in heissem Wasser löslichen Osazone übertrafen an Menge bei Weitem die unlöslichen. Der Schmelzpunkt des löslichen Osazons war 152° und 154°. Durch Fractionirung wie vorher stieg der Schmelzpunkt des gewonnenen

---

1) F. W. Pavy und Siau, Journal of Physiology vol. 26 p. 282. 1901.
2) H. T. Brown und G. H. Morris, Trans. Chem. Soc. p. 702. 1895.

Osazons auf 156° und 162°. Es gelang aber nicht, denselben bis zum Schmelzpunkt des Maltosazons hinaufzutreiben. Nun fand sich auch hier, dass, wenn chemisch reines Maltosazon in dem Fleischauszug aufgelöst wurde, es nicht möglich war, die Krystalle des Maltosazons wieder zu erhalten. Es schied sich nur „Isomaltose“ in grösserer Menge aus.

Die beiden Forscher bringen nun in Anschlag die Aehnlichkeit der aus Muskelauszug erhaltenen „Isomaltose“ mit dem aus hydrolysirtem Glykogen dargestellten Product; ferner, wie zuerst F. W. Pavy nachwies, das Wachsen der die Fehling'sche Lösung reducirenden Kraft, wenn die „Isomaltose“ mit Säuren gekocht wird. Sie zweifeln desshalb nicht, dass im Muskel neben Glykogen Dextrine, Maltose und Dextrose vorhanden sind. Das mag wohl richtig sein; bewiesen ist es aber nicht.

Denn es bleibt zu beachten, dass Emil Fischer[1]) die Angaben von Brown und Morris zwar nicht bestreitet, aber an seinem durch Synthese erhaltenen Disaccharid, welches er Isomaltose genannt hat, festhält, deren Osazon bei 158° schmilzt; diese Isomaltose unterscheidet sich von der Maltose durch Nichtgährungsfähigkeit und Löslichkeit, und die Elementaranalyse stimmt ziemlich genau auf die Formel $C_{24}H_{32}N_4O_9$, wiewohl Emil Fischer zugibt, dass seinem Präparat noch ein stickstoffärmerer Körper hartnäckig anhaftet.

Erwähnt sei noch ein Versuch von W. A. Osborne und S. Zobel, durch welchen gezeigt werden sollte, dass der mit 2%iger Lösung von Fluornatrium bereitete Auszug eines frischen, möglichst blutzuckerfreien Muskelbreies nach Filtration und Zusatz von Glykogen mit Phenylhydrazin Krystalle ergab: Osazone von Dextrose und „Isomaltose“. Der Versuch ist nicht eindeutig.

Die Kohlehydrate des Blutes.

Die Charakterisirung des Blutzuckers. Das Vorkommen von Zucker im Blute scheint zuerst von Tiedemann[2]) und Gmelin mit Hülfe der Gährungsmethode nachgewiesen worden zu sein, und zwar im Blute der Hunde, gleichgültig, ob die Nahrung aus Fleisch oder Kohlehydraten bestanden hatte. Thomson[3]) bestätigte die Beobachtung, indem er auch den Zuckergehalt durch Gährung ermittelte und für Hühnerblut auf 0,03 % bis 0,06 % festsetzte.

---

1) Emil Fischer, Bericht d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 28 S. 3024. 1895.
2) Tiedemann und Gmelin, Verdauung nach Versuchen Bd. 1 S. 184. 1826.
3) Thomson, Philosophical Magazine vol. 26. 1845.

Magendie[1]) fand im Blute eines Hundes, welcher mit Kartoffeln und Schweinefett ernährt worden war, Traubenzucker und eine in Alkohol unlösliche Materie, welche er für Dextrin ansah. Frerichs[2]) bestätigte die Thatsache für das aus der V. jugularis erhaltene Hundeblut. Ein Alkoholextract des Blutes wurde hergestellt, verdunstet und in der wässerigen Lösung des Rückstandes mit der Trommer-schen und Moore'schen Probe der Zucker nachgewiesen. Claude Bernard[3]) hat dann das Vorkommen des Zuckers im Blut weiter gesichert und zum Ausgange seiner grossen Entdeckungen gemacht. C. Schmidt[4]) und viele andere Forscher bestätigten die Gegenwart des Zuckers im Blute.

Nach den Untersuchungen von v. Mering[5]), Bleile[6]) und J. Otto[7]) findet sich der Zucker nur oder doch vorzugsweise im Plasma und nicht in den Blutkörperchen.

Es war nun aber nothwendig, die Natur des Zuckers genauer zu charakterisiren.

J. Seegen[8]) bestimmte quantitativ nach Ausfällung der Eiweissstoffe aus dem Blute in dem Filtrate den Zucker durch die Fehling-sche Lösung, durch Circularpolarisation und durch Gährung. Die Zahlen stimmen annähernd mit den Werthen, welche zu erwarten wären unter der Voraussetzung, dass Traubenzucker vorliegt.

Eduard Külz hatte nach einem Bericht seines Schülers K. Miura 1887 aus Rindsblut das Phenylglukosazon mit dem Schmelzpunkt 204° bis 205° C. dargestellt, welches ein Characteristicum des Traubenzuckers ist. — Dann hat Max Pickhardt[9]) in Erwägung gezogen, dass der Zucker des Blutes zwar Kupferoxyd in alkalischer Lösung reducire, das polarisirte Licht nach Rechts drehe und mit Hefe vergähre, damit aber noch nicht vollkommen identificirt sei. Er hat desshalb nach dem Verfahren von Abeles[10]) aus dem Blute von Rindern und Hunden das Eiweiss mit Zinksalz abgeschieden und das Filtrat hiervon auf die drei wesentlichen Eigenschaften:

---

1) Magendie, Compt. rend. t. 23 p. 189. 1846.
2) Th. Frerichs, R. Wagner's Wörterbuch der Physiologie Bd. 3 Abth. 1 S. 803 Anmerkung. 1846.
3) Claude Bernard, Mémoires de la société de Biologie t. 1 p. 121. 1849.
4) C. Schmidt, Charakterist. d. epid. Cholera; Dorpat u. Mitau S. 161. 1850.
5) v. Mering, Du Bois-Reymond's Archiv S. 379. 1877.
6) A. M. Bleile, Du Bois-Reymond's Archiv S. 59. 1879.
7) J. Otto, Pflüger's Archiv Bd. 35 S. 495. 1885.
8) J. Seegen, Pflüger's Archiv Bd. 34 S. 393. 1884.
9) M. Pickhardt, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 17 S. 217. 1892.
10) M. Abeles, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 15 S. 495. 1891.

Reduction, Circularpolarisation, Gährung untersucht, und zwar mit positivem Erfolg. Dann wurde ein Theil des bei niederer Temperatur eingeengten Filtrates gemäss den Vorschriften von E. Fischer mit Phenylhydrazinchlorhydrat und Natriumacetat versetzt, und nach dem Erkalten der Flüssigkeit hatten die sich abscheidenden Krystalle die vom Glukosazon geforderte mikroskopische Form und den Schmelzpunkt von 204° bis 205° C. — Unter der Leitung von Prof. Eduard Külz hat dann noch Dr. K. Miura[1]) das Glukosazon dargestellt. Er fällte Blutserum vom Rinde mit 5 Volumina Alkohol. Das Filtrat wurde auf ein kleines Volum abgedunstet, filtrirt und nach Vorschrift mit salzsaurem Phenylhydrazin und essigsaurem Natron erhitzt. Es schieden sich Flocken aus, von denen abfiltrirt wurde. Aus dem heissen Filtrat schied sich dann das Glukosazon aus. Nach mehrmaligem Umkrystallisiren hatte es den Schmelzpunkt von 204° bis 205° C.

Wenn also nicht daran gezweifelt werden kann, dass Traubenzucker im Blute enthalten sei, so fragt es sich doch, ob alle reducirende Substanz des Blutes nur Traubenzucker sei. Dr. Jacob G. Otto[2]) gelangte zu dem Ergebniss, dass die reducirende Substanz des Blutes aus einem vergährbaren und einem nicht vergährbaren Theile bestehe. J. Seegen[3]) hat die Frage nachuntersucht und kommt zu dem Urtheil, dass der unvergohrene Theil auf nicht zur Vollendung gelangter Gährung beruhe. Auch Friedrich Schenck[4]) spricht sich gegen die Ergebnisse Otto's aus und berichtet über Versuche von Dr. Gürber, welcher nach der Vergährung des Blutzuckers keine Spur reducirender Substanz mehr auffinden konnte.

Im Verfolg der Frage hat Valdemar Henriques[5]) in neuerer Zeit zu zeigen gesucht, dass der Blutzucker doch in zwei Formen vorkomme: als freie und als chemisch gebundene Glukose. Drechsel[6]) hat bekanntlich mit Alkohol aus der Leber eine merkwürdige Substanz ausgezogen, welche Schwefel und Phosphor enthält, mit Hefe gährt, die Fehling'sche Lösung reducirt, mit Mineralsäure erhitzt Zucker liefert. Dieser von Drechsel mit dem Namen Je-

---

1) K. Miura, Zeitschr. f. Biologie Bd. 32 S. 280. 1895.

2) Dr. Jacob G. Otto, Pflüger's Archiv Bd. 35 S. 467. 1885.

3) J. Seegen, Pflüger's Archiv Bd. 37 S. 369. 1885.

4) Friedrich Schenck, Pflüger's Archiv Bd. 57 S. 567. 1894.

5) Valdemar Henriques, Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. 23 S. 244. 1897.

6) Drechsel, Journal f. prakt. Chemie N. F. Bd. 33 S. 425. 1886. Zeitschrift f. Biol. Bd. 33 S. 85. 1896.

corin belegte Stoff kommt nun nach den bestätigenden Untersuchungen von Baldi[1]) nicht bloss in der Leber vor, sondern weit verbreitet im Organismus, und zwar im Fleisch, im Blut, im Gehirn.

Nun behauptet V. Henriques, dass der Blutzucker zum grössten Theil aus Jecorin stamme, welches sich sehr leicht zersetzt und seinen Zucker frei werden lässt. R. Kolisch und R. v. Stejskal[2]) haben die Angaben von Henriques auch für das Menschenblut bestätigt. Um den freien und den gebundenen, den sogenannten Jecorinzucker des Blutes gesondert zu bestimmen, zieht Henriques aus dem abgedampften Alkoholauszug des Blutes das Jecorin mit wasserhaltigem Aether aus, indem er die Annahme macht, dass der freie Zucker nicht vom Aether aufgenommen werde. Diese Scheidungsmethode ist von ihm nicht ausreichend begründet. H. J. Bing[3]) hat nun folgenden Versuch angestellt: „Lecithin und Glukose werden in „Alkohol gelöst; dieser wird verdampft und der Verdampfungs-„rückstand in Aether gelöst; es zeigt sich dann, dass im Aether „eine Substanz zu finden ist, die dem Jecorin ähnlich ist und in „allem Wesentlichen dessen Reactionen gibt. Das Jecorin ist dess-„halb gleich der Lecithinglukose zu setzen.“ „Auf ähnliche Weise „wie Glykose gehen auch Arabinose, Laevulose, Galaktose und „Saccharose Verbindungen mit Lecithin ein.“

Bing fand ebenso wie Kolisch und Stejskal, dass das Jecorin nicht im Aetherauszug des im Vacuum über Schwefelsäure getrockneten, mit Bimstein verriebenen Blutes löslich ist; er nimmt an, dass sich im Blut eine Lecithinzucker-Globulinverbindung findet, und dass der Lecithinzucker erst nach Spaltung derselben mit Alkohol in Freiheit gesetzt wird.

Bing berichtet ferner, dass Zucker, welcher dem Serum oder dem Alkoholextract des Blutes zugesetzt wird, eine Jecorinverbindung eingeht.

Soviel ich sehe, sind alle physiologischen Chemiker, die ihr Urtheil abgegeben haben, der Ansicht, dass die Frage noch nicht spruchreif ist. Es scheint sich um eine lockere Verbindung des Traubenzuckers mit Lecithin zu handeln, die vielleicht sogar in Dissociation ist.

Es erwächst nun die weitere Frage, ob unter normalen Verhältnissen in dem Blute ausser dem Traubenzucker noch andere Kohlehydrate vorkommen.

---

1) Baldi, Archiv für Anat. u. Physiol. Physiol. Abtheilung 1887, Supplbd. S. 100.

2) R. Kolisch und R. v. Stejskal, Wien. klin. Wochenschr. 1897 S. 1101.

3) H. J. Bing, Centralblatt für Physiologie Bd. 12 S. 209. 1898.

Schon Magendie[1]) berichtete, dass nach Amylonnahrung im Blute nicht bloss Zucker, sondern auch Dextrin enthalten sei. Figuier[2]) und Sanson[3]) stellten fest, dass im Blute der Pfortader ein Stoff vorkomme, der nicht gährungsfähig sei, es aber durch Fermente oder Kochen mit Säuren werde. P. David[4]) ermittelte dass nach gemischter Nahrung aus dem Blute der Pfortader nach Kochen mit verdünnter Schwefelsäure mehr reducirende und in Alkohol lösliche Substanz gewonnen werde. — Naunyn[5]) berichtet, dass im Blute der Vena portae bei Hunden nach Amylaceenfutter Dextrin enthalten sei, welches durch Speichel in Zucker übergehe. — Dahingegen fand S. J. Philips[6]) bei Stärkenahrung wohl Maltose im Darm, nicht aber im Blute der Vena portae, das nur Traubenzucker enthielt.

Weil, wie wir bereits oben darlegten, das Glykogen ein zwar kleiner, aber beständiger Bestandtheil des Blutes ist, so wird die Deutung des Vorkommens solcher Substanzen in der Pfortader, welche durch Gährung und Säuren reducirende Stoffe liefern, erschwert.

Da aber alle löslichen Zucker bei überschüssiger Zufuhr in den Harn übergehen, so ist nicht zu leugnen, dass unter Umständen auch leichter lösliche Dextrine resorbirt und in die Pfortader übergeführt werden können.

In neuerer Zeit hat Gustav Embden[7]) über die Zuckerbildung bei künstlicher Durchblutung der glykogenfreien Leber berichtet und gefunden, dass in dem Blute Vorstufen des Zuckers enthalten sein müssen, deren Menge sich aus dem Glykogengehalt des Blutes kaum ableiten lässt. Embden machte die Leber der Thiere durch Strychninkrämpfe glykogenfrei. Bei der Durchblutung der auch fast zuckerfreien Leber tritt eine öfter sehr erhebliche Vermehrung des Blutzuckers ein. Diese Vermehrung findet sich auch bei Verwendung mit Zucker versetzten Blutes. Diese Vermehrung wächst bis zu einem Maximum und bleibt bei fortgesetzter Durchblutung constant. Führt man jetzt der Leber frisches Blut zu,

1) Magendie, Compt. rend. t. 23 p. 189. 1846.

2) Figuier, Compt. rend. t. 45. 27 Juillet Nr. 4. 1857.

3) Sanson, Compt. rend. t. 44. 29 Juin Nr. 26. — Compt. rend. t. 45. 7 Sept. p. 343. 1857.

4) David, Ein Beitrag zur Frage über die Gerinnung des Lebervenenblutes und die Bildung von Blutkörperchen in der Leber. Inaug.-Dissert. Dorpat 1866.

5) Naunyn, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 3 S. 85. 1874.

6) S. J. Philips, Over Maltose en hare overgehling tot glycose binnen het dierlijk organismus. Akad. Proefschrift. Amsterdam 1881.

7) Dr. Gustav Embden, Zeitschr. f. d. ges. Biochemie Bd. 6 S. 44. 1904.

so wächst in diesem der Zucker abermals wie vorher, um wieder ein Maximum zu erreichen. Leitet man das letztere Blut durch eine zweite ebenfalls glykogenfreie Leber, so beginnt abermals ein Steigen des Zuckergehaltes, das aber weniger bedeutend ist. Es wären demnach in der Leber Zuckerquellen, die bei Abwesenheit des Glykogenes bemerkbar werden und weitere Forschungen dringend verdienen.

Ueber das Schicksal des Blutzuckers im Stoffwechsel.

Hier stelle ich die Thatsache voran, dass die Oxydationsprocesse der Thiere fast ausschliesslich in der Zellsubstanz verlaufen und nicht im Blute. Denn die rothen Blutkörperchen haben bei den höheren Thieren den wesentlichen Zellencharakter verloren und verbrauchen höchstens Spuren von Sauerstoff. Die weissen Blutkörperchen sind in zu kleiner Menge in dem Blute enthalten, als dass ihre Oxydation irgend in Betracht käme gegenüber den hohen Werthen des Gesammtkörpers. Mit Einem Worte: die extravasculare Zelle ist die Verarbeiterin der Nährstoffe, also auch der Kohlehydrate, die hier zu Kohlensäure und Wasser oxydirt werden. Glaubt man also, dass der Zucker nicht mehr oxydirt wird, so ist dafür die lebendige Zellsubstanz der Organe verantwortlich zu machen. Will man sich vorstellen, dass der Zucker erst eine Veränderung erfahren muss, damit die Zelle seine Oxydation bewirken könne, so ist darauf zu erwidern, dass im Blute neben Glykogen nur Traubenzucker vorkommt, ohne dass von Uebergangsformen zu anderen Stoffen gesprochen werden könnte, die in mehr als Spuren vorkämen.

Hier ist der Ort, daran zu erinnern, dass in dem entleerten Blute, wie schon Claude Bernard[1]) bewiesen hat, eine langsame Abnahme des Zuckergehaltes sich bemerkbar macht. Lépine[2]) und Lépine und Barral[3]) bezeichneten dies als Glykolyse des Zuckers. Nach diesen Forschern, denen Arthus[4]) zustimmte, handelt es sich nicht um Mikroorganismen, sondern um ein „glykolytisches Enzym“, das durch Erhitzen auf 54° C. vernichtet wird. Arthus stellte aber fest, dass dieses glykolytische Enzym nicht im lebendigen Blute enthalten ist[5]). Denn wird defibrinirtes Blut sofort mit Natriumfluorid von 0,02 % bis 0,05 % versetzt, so entsteht kein glykolytisches

1) Claude Bernard, Leçons sur le Diabète p. 208. 1877.

2) Lépine, Compt. rend. t. 110 p. 742. 1890.

3) Lépine u. Barral, Compt. rend. t. 110 p. 1314. — Compt. rend. t. 112, 113, 120.

4) Arthus, Mém. Soc. biolog. t. 43 p. 65. 1891.

5) Maurice Arthus, Mém. Soc. biolog. t. 43 p. 65. 1891.

Enzym. Ist es aber einmal entstanden, dann hindert Natriumfluorid nicht seine den Zucker zerstörende Wirkung. 1 % Fluornatrium verhindert nach Arthus jede Entwicklung von Mikroben [1]). Spitzer [2]) unter Röhmann's Leitung bewies, dass Glykolyse nur in sauerstoffhaltigem Blute beobachtet werden kann. F. Kraus [3]) hatte schon früher gezeigt, dass mit Zucker versetztes Blut, durch welches ein Strom atmosphärischer kohlensäurefreier Luft geleitet wird, an diesen mehr Kohlensäure abgibt, als es ursprünglich enthielt. Lépine hatte behauptet, dass die Glykolyse im Blute der Diabetiker stark geschwächt sei, und suchte dies für die Erklärung des Diabetes zu verwerthen. F. Kraus berichtet aber, dass ein wesentlicher Unterschied zwischen normalem und diabetischem Blute in dieser Beziehung nicht vorhanden ist [4]). — Wenn man aber auch zugeben wollte, dass die Glykolyse ein physiologischer Vorgang wäre, so würde sie wegen ihrer Winzigkeit die Zerstörung so grosser Kohlehydratmengen nicht erklären, welche der Stoffwechsel verbraucht.

Ein durch Thymol sterilisirtes Gemisch von normalem Blut mit 1 % Zucker wurde von Lépine und Barral [5]) 1 Stunde lang bei 41 ° C. digerirt. Es hatte eine Verringerung des Gehaltes an Zucker um 4 bis 6 % stattgefunden.

Setzen wir die Blutmenge eines erwachsenen normalen Menschen gleich 4 kg mit 4 g Zucker. Wenn das Blut nun in 1 Stunde 6 % seines Zuckergehaltes zerstört, so würden das für 1 Stunde beim Menschen 0,24 g, für 24 Stunden 3,76 g Zucker ausmachen, während ein normaler Mensch 500 bis 600 g ohne Schwierigkeit in derselben Zeit oxydirt.

Lépine's Glykolyse trägt also Nichts zur Erklärung des Zuckerverbrauches bei.

Die Glykolyse mit Organbrei ist neuerdings vielfach Gegenstand der Untersuchung und Controverse gewesen, wegen der Irrthümer, die durch nicht sicher ausgeschlossene Mikroben bedingt sind.

Da die Mikroben und deren Sporen vielfach so klein sind, dass die Grenze mikroskopischer Sichtbarkeit erreicht wird, da ferner die Erreger der Pocken, Scharlach, Masern, Syphilis trotz aller Mühe bis jetzt nicht aufgefunden werden konnten, muss man anerkennen, dass es möglicher Weise lebendige Organismen gibt, die jenseits der

1) Maurice Arthus, Arch. de Physiol. t. 24 p. 337. 1893.
2) W. Spitzer, Pflüger's Arch. Bd. 60 S. 303. 1895.
3) F. Kraus, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 21 S. 315. 1892.
4) F. Kraus, a. a. O. S. 324. 1892.
5) Lépine u. Barral, Compt. rend. t. 110 p. 1314.

Grenze mikroskopischer Sichtbarkeit liegen. — Es ist ferner unzweifelhaft, dass die Widerstandsfähigkeit der verschiedenen Mikrobenarten gegen Antiseptica eine sehr verschiedene ist. Dass in einem mit fäulnisswidrigen Agentien hergestellten Gemische die Gegenwart lebendiger Mikroben ausgeschlossen sei, bleibt heute unbewiesene Hypothese, die sicher oft auf Irrthum beruht. Desshalb haftet den Untersuchungen über Glykolyse, Autolyse, Zymase u. s. w. ein hoher Grad unheimlicher Unsicherheit an.

Der Diabetes.

Motto: „La découverte de la fonction glyco„génique du foie a certainement donné la pre„mière base sur laquelle s'édifiera la théorie „scientifique rationelle de cette maladie (du Dia„bète). — — Ce qu'il faut aujourd'hui c'est une „critique physiologique expérimentale sévère, „car c'est la physiologie qui doit y éclairer la „pathologie." Claude Bernard.
Leçons sur le Diabète p. 475. 1879.

Wenn auch in den vorausgehenden Paragraphen das Gebiet des Diabetes öfter und besonders die Abhängigkeit desselben vom Nervensysteme schon eingehend behandelt ist, bleibt doch noch eine Reihe von Thatsachen übrig, welche für die Physiologie des Stoffwechsels der Kohlehydrate von Bedeutung sind und desshalb eine besondere Darstellung verlangen. Vorerst will ich die allgemeineren Fragen erörtern und später die einzelnen Diabetesarten.

Wenn in dem Harne Zucker auftritt, pflegt man von Glykosurie oder Diabetes zu reden. Die bei Gesunden nach Einnahme übergrosser Zuckermengen oder nach Vergiftung durch Phloridzin, Adrenalin u. s. w. entstehenden, bald wieder verschwindenden Zuckerausscheidungen werden gewöhnlich als Glykosurie bezeichnet. Der Name Diabetes setzt immer eine innere Erkrankung als Ursache der Glykosurie voraus. Da aber die durch Vergiftung, vielleicht auch durch reichliche Zuckernahrung erzeugten Glykosurien doch sicher auch auf der Störung der normalen Funktion eines oder mehrerer Organe beruhen, und da viele echten diabetischen Erkrankungen heilbar, also vorübergehender Art sind, kann ein scharfer Unterschied zwischen Glykosurie und Diabetes nicht begründet werden.

Die oberste Frage richtet sich nach den Ursachen des Diabetes, wobei ich zunächst die unmittelbaren Ursachen im Auge habe. Man muss drei unterscheiden:

1. Die Ueberproduction des Zuckers wird im Allgemeinen von den meisten Forschern geleugnet oder kaum anerkannt. Sie ist aber mit absoluter Sicherheit nachgewiesen und wenigstens

sehr oft, vielleicht immer, die wesentliche Ursache der Ausscheidung des Zuckers durch die Nieren. Wenn nach dem Zuckerstich Cl. Bernard's die Leber ihr Glykogen in kurzer Zeit in Zucker verwandelt, der, in das Blut übertretend, dessen Gehalt zu ungewöhnlicher Höhe steigert, die den Uebergang durch die Niere in den Harn zur Folge hat, so ist die Ueberproduction des Zuckers bewiesen. Denn was als Glykogen in der Leber aufgestapelt bleiben sollte, ist als Zucker im Körper verbreitet. Da jede etwa durch Injection in die Blutgefässe bedingte Steigerung des Zuckergehaltes des Blutes Glykosurie erzeugt, kann nicht geleugnet werden, dass der Zuckerstich einen durch Ueberproduction von Zucker bedingten Diabetes bewirkt.

Wenn wir durch Reizung der N. vagi oder anderer Nerven Glykosurie erzeugen, so wissen wir, dass hierbei die reflectorische Erregung des Zuckercentrums in der Med. oblongata wesentlich ebenso wie der Zuckerstich wirkt und dieselbe Erklärung verlangt.

Schon nach dem einfachen Zuckerstich hat Cl. Bernard bei Hunden bis zu 7 Tagen anhaltende Glykosurie beobachtet, und bei Krankheiten der Medulla oblongata sind ja dauernde schwere diabetische Zustände aufgetreten, wofür ich oben bereits wertvolle Beispiele mitgetheilt habe.

Sind nun diese länger dauernden auf nervöser Basis stehenden Diabetesarten ebenfalls durch Ueberproduction von Zucker zu erklären? Ich glaube ja. Wir haben angenommen, dass die Innervation der Leber in Folge der Secretion reicherer Diastasemengen die Ueberführung des Glykogenes in Zucker bedingt. Wenn durch Entartungsprocesse in der Medulla oblongata das Zuckercentrum in dauernder Erregung gehalten wird, muss der Fermentgehalt der Leber auf ungewöhnlicher Höhe bleiben. Die Folge ist, dass der mit der Nahrung der Leber zugeführte Zucker zwar in Glykogen übergeht, um aber sofort in Zucker zurückverwandelt zu werden. Eine Berechtigung zu dieser Annahme liegt in der von mir in Bestätigung von O. Minkowski sicher nachgewiesenen Thatsache, dass sogar beim Pankreasdiabetes die Leber bis zum Tode noch immer Spuren von Glykogen aufweist, obwohl das Thier seit vielen Wochen kein Vorrathsglykogen mehr enthalten kann, da es nur mit kohlehydratfreiem Eiweiss gefüttert worden ist und ungeheure Mengen von Zucker ausgeschieden hat. Insofern also das aus zugeführtem Zucker neugebildete Glykogen nicht aufgestapelt wird, sondern sofort wieder in Zucker übergeht, liegt eine Ueberproduction von Zucker vor. Es tritt ein Zustand ein, der in seinen Folgen sich in maximo so darstellt, als wäre keine Leber mehr da. Das

erklärt die sonderbare Thatsache, dass viele Organe des Diabetikers, die sonst arm oder frei von Glykogen sind, jetzt Glykogen enthalten, während die Leber frei ist. Der hohe Zuckergehalt des Blutes kann nicht Glykogenanhäufung in der Leber erzeugen wegen des hohen Gehaltes an Diastase, die in Niere, Gehirn u. s. w. fehlt.

Die vom Darmcanal resorbirten Zuckermengen müssen im Blute bleiben. Es wird hier davon abgesehen, dass natürlich ein Theil des Zuckers nach den Organen abfliesst. Nehmen wir an, ein erwachsener Mensch mit 5000 g Blut absorbire und oxydire in 24 Stunden 600 g Zucker. Müsste dieser Zucker im Blute bleiben, so würde dasselbe 12 % Zucker enthalten.

Bei Vertheilung der Zuckernahrung auf 24 Mahlzeiten würden in jeder Stunde 25 g Zucker resorbirt, so dass der Zuckergehalt des Blutes auf 0,5 % steigen, also immer noch ein Uebertritt von Zucker in den Harn die Folge sein müsste.

Es ist selbstverständlich, dass, wenn ebenso viel Zucker oxydirt, als in derselben Zeit von den Verdauungswerkzeugen resorbirt wird, kein Wachsen des Zuckergehaltes im Blute stattfinden, also auch keine Glykosurie entstehen kann, selbst bei Ausschluss der Thätigkeit der Leber.

Dabei ist aber vorausgesetzt, dass Oxydation und Resorption des Zuckers in jedem Augenblick gleichen Schritt halten. Oxydation und Resorption sind zwei unabhängig von einander verlaufende Vorgänge. Ob das Individuum ruht oder Muskelanstrengung ausführt, ist für den Umfang der Oxydation von grösstem Belang. Es kann diese Oxydation sehr grosse Schwankungen erfahren, ohne dass desshalb die Resorption sich wesentlich zu ändern braucht. Im Allgemeinen darf nicht angenommen werden, dass Oxydation und Resorption gleichen Schritt gehen.

Eine wesentliche Aenderung tritt ein, wenn wir jede Viertelstunde die Nahrung zuführen, welche 6,25 g Kohlehydrate enthält, etwa gleich in Form des Traubenzuckers. Wenn diese Menge in einer Viertelstunde resorbirt, aber gar nicht oxydirt wird, so würde hierdurch der Zuckergehalt im Blute um 0,12 % wachsen. Da das Blut schon etwa 0,10 % enthält, so würde der Gehalt 0,22 % sein, also noch nicht die Höhe erreichen, welche einen Uebertritt in den Harn zur nothwendigen Folge hat.

Die mitgetheilten Berechnungen, die natürlich nur Annäherungen sein können, zeigen, dass bei der gewöhnlichen Art der Nahrungsaufnahme — vorausgesetzt, dass sie nicht allzuarm an Kohlehydraten ist — nothwendig eine Ausscheidung von Zucker durch den Harn eintreten müsste, wenn nicht eine Einrichtung da wäre, welche die

Zuckermenge des Blutes, die nicht oxydirt werden kann, beseitigt. Diese Arbeit leistet die Leber, welche beim erwachsenen Menschen im Mittel 2 kg wiegt. Nehmen wir an, dass sie bis 10 %, ja 20 % Glykogen aufzuspeichern vermöge, so sieht man, dass sie das Blut um 200 bis 400 g Kohlehydrate zu entlasten vermag. Der gesammte übrige Körper leistet ungefähr ebensoviel, ja viel mehr, wobei aber vielleicht auch die Vermittlung der Leber nöthig ist. Man erkennt, dass diese grossartige Einrichtung jede Ueberladung des Blutes mit Zucker unmöglich macht. Denn fast die ganze grösste Tagesnahrung an Kohlehydraten kann als Glykogen in den Organen festgelegt werden.

Wenn nun sogar bei den schwersten Formen des Diabetes immer noch geringe Glykogenmengen in der Leber gebildet werden, so ist es natürlich, dass im Allgemeinen die Leber der Diabetiker nicht frei von Glykogen sein wird.

Eduard Külz[1]) hatte die Gelegenheit, die Leber eines Diabetikers, der an der schweren Form der Krankheit gelitten hatte, 12 Stunden nach dem Tode zu analysiren. Der Kranke hatte längere Zeit vor seinem Tode strenge Fleischdiät innegehalten. „Kohlehydrate „waren ausgeschlossen.“ Der Kranke lag 48 Stunden in der Agonie, nachdem er 6 Stunden vorher, also 54 Stunden vor dem Tode, die letzte Nahrung zu sich genommen hatte.

Etwa der zehnte Theil der Leber wurde mit siedendem Wasser 1 Stunde lang ausgekocht und der Auszug nach Brücke mit Salzsäure und Kaliumquecksilberjodid gefällt. Das Filtrat hiervon lieferte mit dem 3fachen Volum Alkohol von 96 % versetzt 0,6850 g Rohglykogen, welches nach Reinigung ergab 0,45 g Reinglykogen. Dieses Präparat war frei von Stickstoff und Asche, löste sich in Wasser mit Opalescenz, reducirte nicht, wurde durch Jod charakteristisch gefärbt. Die wässerige Lösung wurde durch Parotidenspeichel saccharificirt, ebenso durch Kochen mit verdünnter Salzsäure. Der hieraus resultirende Zucker drehte rechts und war gährungsfähig.

E. Külz bemerkt zu der Analyse, dass er sie sorgfältiger durchgeführt haben würde, wenn er vorher gewusst hätte, dass so grosse Glykogenmengen in der Leber seien. „Jedem, der sich mit dem „Leberglykogen eingehender beschäftigt hat, ist die Thatsache geläufig, „dass es schwierig ist, der Leber alles Glykogen zu entziehen. Das „im Mörser zerstossene und noch mehrmals zerriebene Lebergewebe „muss mindestens 8—10 Mal mit grösseren Wassermengen ausgekocht „werden. Hier wurde das nicht einmal im Mörser zerstossene, sondern

1) Eduard Külz, Pflüger's Archiv Bd. 13 S. 267. 1876.

„nur mit der Scheere grob zerschnittene Leberstück nur einmal mit „Wasser ausgekocht. Ich glaube demnach den Glykogengehalt der „gesammten Leber mindestens auf 10 bis 15 g veranschlagen zu „müssen.“ „Aus dieser Beobachtung geht hervor, das selbst bei der „schweren Form des Diabetes und bei reiner Fleischkost in der Leber „eine nicht unbeträchtliche Menge von Glykogen vorgefunden werden „kann. Intra vitam muss wohl der Glykogengehalt noch höher ge-„dacht werden, wenn man berücksichtigt, dass das Individuum „34 Stunden vor dem Tode die letzte Nahrung zu sich genommen „hatte, und annimmt (was ja auch eine gewisse Berechtigung hat), „dass der im Leberdecoct reichlich nachweisbare Zucker ganz oder „zum Theil aus Glykogen hervorgegangen ist.“

F. Th. Frerichs[1]) berichtet über Versuche, bei denen Stücke der Leber von Diabetikern während des Lebens entnommen und auf Glykogen untersucht wurden. „Es geschah dies durch Prof. Ehrlich „mittelst eines feinen, sorgfältig desinficirten Troicars, welcher in das „Leberparenchym eingestossen wurde. Nach der Entfernung des „Stilets fanden sich in der Troicarröhre bald nur wenige Tropfen „Blut, gewöhnlich auch einige Leberzellen, bald isolirt, bald in „Gruppen vereinigt; gelegentlich auch ein etwas grösseres, wurm-„förmiges Stück der Lebersubstanz, welches in Alkohol gehärtet und „nach Einschluss in Celluloidin geschnitten wurde. In allen unter-„suchten Fällen hatten die Personen, gesunde wie diabetische, reichlich „gegessen und insbesondere viel Amylaceen genossen. Die Punction „erfolgte 4½ bis 5½ Stunden nach der Mahlzeit.“

Beim Gesunden waren die Leberzellen fast im ganzen Protoplasma durch Jod tiefbraun gefärbt, nur der Kern der Zellen war nicht gefärbt.

Bei einer diabetischen Patientin waren einzelne Leberzellen reich an Glykogen, welches als durch Jod tiefbrauner Ring sich besonders um den Kern angehäuft hatte. Manche Zellen waren ärmer an Glykogen. Sehr bemerkenswerth erschien, dass in verschiedenen Leberzellen auch **innerhalb des Zellkerns Glykogenanhäufungen**, besonders den Nucleulus einhüllend, mit Sicherheit zu sehen waren. (Frerichs, Taf. III Fig. 3 und 4.)

Bei einem männlichen Diabetiker waren hingegen die Leberzellen arm an Glykogen; nur in einzelnen Zellen zeigte sich ein bräunlicher Hauch, Spuren von Glykogen anzeigend. (Frerichs, Taf. III Fig. 2.)

Die mitgetheilten Fälle, besonders der von E. Külz, beweisen,

---

1) F. Th. Frerichs, Ueber den Diabetes S. 272. Berlin 1884.

dass selbst bei der schweren Form des Diabetes eine kräftige Glykogenbildung in der Leber vorhanden sein kann. Die mächtige Fermentwirkung wandelt nur sofort das Glykogen wieder in Zucker um. Ist diese Wirkung stärker als die Bildung des Glykogenes, so ist natürlich die Leber bald frei von Glykogen, wie es ja auch bei der diabetischen Leber beobachtet worden ist. Dieses Freisein beweist also nicht, dass die Leber kein Glykogen bildet.

Es spricht ferner nicht für so absoluten Glykogenschwund, wenn bei den Sektionen der Diabetiker Glykogen in reichlicher Menge gefunden wird, wo es sonst nur in Spuren vorkommt oder ganz fehlt. So berichtet Frerichs[1]) über „glykogene Entartung" im Isthmus der Henle'schen Schleifen und liefert hierzu mehrere schöne illustrirte Zeichnungen (Taf. I, Fig. 1 und 3 von Frerichs). Grohe[2]) berichtete über das Vorkommen des Glykogenes im Gehirn der Diabetiker; werthvolle Untersuchungen sind von Abeles geliefert, der das Glykogen der diabetischen Organe nach Brücke isolirte und nach Invertirung als Zucker bestimmte. Er gewann aus dem Gehirn einer diabetischen Frau, das 1012 g wog, 0,628 g Zucker aus Glykogen; aus einem anderen Gehirn eines Mädchens 0,213 g Zucker aus Glykogen. Das Gehirn wog 1222 g. Diese Gehirne betrafen Coma diabeticum. Wenn nun auch die alte Ansicht nicht ganz richtig ist, dass das normale Gehirn frei von Glykogen ist, so geht aus diesen Untersuchungen doch eine durch den Diabetes bedingte bedeutende Vermehrung des Glykogenes hervor. Sehr bemerkenswerth ist die Beobachtung von M. Kaufmann[3]), dass das Oxalat-plasma des Blutes diabetischer Hunde Glykogen enthält. Das macht verständlich, dass bei Diabetikern sogar im Harn Dextrin beobachtet worden ist, wie E. Reichard berichtet. Solche Vermehrungen des Glykogenes wurden noch für andere Organe gemeldet. Die ungewöhnlich hohen Glykogengehalte in Gehirn und Nieren haben doch wohl ihren Grund in dem reichen Zuckergehalt der Säfte, wenn man nicht dem Plasma sanguinis einen Glykogengehalt zuerkennt, der Ablagerungen in den Organen bedingt.

Wenn man die verschiedenen Grade des Diabetes in Betracht zieht, ist es doch nicht so auffallend, dass recht wechselnde Mengen von Glykogen in der diabetischen Leber vorkommen können.

Weil aber beim schwersten Pankreas-Diabetes das Glykogen der Leber nur in Spuren vorhanden ist, erscheint es auffallend, dass nach

1) Frerichs, Diabetes S. 271. 1884.
2) Grohe, Centralbl. f. d. med. Wissensch. S. 870. 1864.
3) M. Kaufmann, Compt. rend. Soc. Biol. t. 47 p. 316.

Minkowski Zufuhr von Laevulose, nicht von Dextrose, eine mächtige Anhäufung von Leberglykogen veranlassen soll. Die drei zum Beweise beigebrachten Versuche ergaben 0,72 %, 4,13 %, 8,14 % Glykogen. Der Betrag 0,72 % fällt in das Bereich der Beobachtungsfehler, der Betrag von 4,13 % bezieht sich auf einen Hund[1]), bei dem das Pankreas nur partiell entfernt war. Minkowski bringt selbst Versuche, welche beweisen, dass nach partieller Exstirpation auch Dextrose noch Ablagerung von Glykogen in der Leber zur Folge hat. Bei diesem Versuche war ein transplantirtes Stück Pankreas noch unter der Haut[2]). Also fallen diese beiden Versuche als Beweise fort.

Der dritte Versuch gibt scheinbar ein positives Ergebniss, welches aus folgenden Gründen Nichts beweist.

Minkowski hat unbegreiflicher Weise den Hund erst mehrere Tage mit grossen Mengen von Traubenzucker (75 g pro die) gefüttert, der vielleicht eine bedeutende Glykogenablagerung in der Leber erzeugte. Dann fütterte er drei Tage mit 650 g Fleisch pro die, in dem, wenn es Pferdefleisch war, in Glykogen noch circa 20 g Zucker zugeführt wurde. Nun beginnt erst der Versuch mit 400 g Laevulose, die in zwei Tagen gereicht werden, worauf Tödtung des Thieres erfolgt. Die Leber enthielt nun allerdings 8,14 % Glykogen, im Ganzen absolut 46,32 g und die Muskeln 0,81 %. Wer bürgt aber dafür, dass das Glykogen nicht aus den 150 g gefütterten Traubenzucker + Fleischglykogen entstanden und durch das genossene Fleisch und die leichter oxydirbare Laevulose vor dem Verbrauch geschützt worden ist. Habe ich doch in der Leber eines Hundes, der 28 Tage gehungert hatte, auch noch 4,785 % und in toto 24,26 g Glykogen gefunden, die hier als Zucker verrechnet sind.

Da das in der Leber von Minkowski nach Fütterung von Dextrose und Laevulose gefundene Glykogen gewöhnliches Glykogen war, so muss bedacht werden, dass die Leber des diabetischen Thieres nach Totalexstirpation des Pankreas doch sonst kein Glykogen in sich duldet. Das deutet darauf hin, dass hier ein diabetischer Zustand vorlag, wie er bei nicht absolut vollständiger Exstirpation beobachtet wird. Da Minkowski öfter Exstirpationen ausgeführt hat, die er für vollständige hielt, obwohl sie es nicht waren, wie ich noch genauer zeigen werde, so war es nicht genügend,

---

1) O. Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes Mellitus S. 81. Leipzig 1893.

2) O. Minkowski, ebenda S. 81.

sich auf diesen einzigen Versuch zum Beweise einer so wichtigen Thatsache zu verlassen. Der Versuch beweist also Nichts.

Es ist nun allerdings von Wichtigkeit, dass auch nach W. Kausch[1]) nach Pankreasexstirpation bei Enten die Laevulose eine stärkere Ablagerung von Glykogen in der Leber veranlasst als Dextrose. Gleichwohl sind Wiederholungen dieser Versuche nöthig.

O. Minkowski[2]) hebt noch „die zunächst paradox erscheinende Thatsache“ hervor, „dass im Organismus der diabetischen Thiere „aus linksdrehenden Kohlehydraten ein rechtsdrehendes Glykogen „gebildet werden kann, während ein solches nach Zufuhr rechtsdrehender Kohlehydrate nicht zur Ablagerung gelangt.“ Nachdem, wie schon oben gezeigt, Otto bewiesen, dass beim gesunden Thier die Laevulose eine Ablagerung von rechtsdrehendem Glykogen in der Leber bewirkt, liegt doch wohl keine Paradoxie vor.

Wir haben also gesehen, dass die Ueberproduktion des Zuckers eigentlich erst dadurch ihre verderbliche Wirksamkeit entfaltet, dass die Leber die Fähigkeit verloren hat, die Säfte vom Zucker zu entlasten.

Unter den Mitteln, welche der Körper ferner besitzt, um sich gegen die grosse Zuckermenge zu wehren, ist noch die Fettbildung hervorzuheben. Es ist ja bekannt, dass die Kliniker an eine besondere Neigung fetter Personen zur Erkrankung am Diabetes glauben. Ich vermuthe aber, dass diese Diabetiker schon die Krankheit besassen, ehe sie so fett waren. Allerdings beginnt nicht bei allen Diabetikern die Erkrankung mit Fettsucht. Grosse individuelle Unterschiede sind ja auch unter normalen Verhältnissen mit Rücksicht auf Fettansatz bekannt.

Wie ich sehe, hat schon C. v. Noorden[3]) hervorgehoben, dass es „Fettleibige gibt, die eigentlich schon diabetisch sind, bevor sie Zucker ausscheiden“. Er macht darauf aufmerksam, dass einzelne Fettleibige, die aus hereditär belasteten Familien stammen, grosse Mengen von Amylum vertragen, ohne Glykosurie zu bekommen; sie scheiden aber nach verhältnissmässig kleinen Gaben von Traubenzucker (100 g) Glykose mit dem Harne aus. Noorden nennt recht passend diese Krankheit den „maskirten Diabetes“.

Man kann sich denken, dass in Folge einer gesteigerten Zuckerbildung ein geringes Anwachsen des Blutzuckers eintritt, welches

1) W. Kausch, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 37 S. 274.

2) O. Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes Mellitus S. 82. Leipzig 1893.

3) Carl v. Noorden, Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung S. 56. Berlin 1901.

noch keinen Uebertritt durch die Nieren in den Harn zur Folge hat, aber zur Anregung der Fettbildung genügt. Mit weiter wachsender Zuckerbildung erscheint die Glykosurie. Da der Diabetiker im Allgemeinen jedenfalls beim Fortschreiten der Krankheit sein Fett verliert, so muss die Fähigkeit des Gesunden, der überschüssigen Zucker in Fett verwandelt, auch verringert, vernichtet oder übercompensirt sein.

Es fehlen also beim Diabetiker meist die zwei grossen Hülfsmittel, durch welche der Zucker in Reservestoffe übergeführt und zur Ablagerung gebracht wird.

Nach den mitgetheilten Thatsachen kann also nicht bestritten werden, dass diejenigen Diabetesarten, welche auf nervöser Basis stehen und bei denen die Zuckerquelle wesentlich im Glykogen gesucht werden muss, in erster Linie durch Ueberproduction von Zucker bedingt sind.

Wenn man aber die durch den Sandmeyer'schen Diabetes glykogenfrei gewordenen Hunde mit Eiweiss oder Aminosäuren (z. B. Glykokoll) bei Ausschluss von Fett und Kohlehydrat füttert und hierdurch ganz ausserordentlich starke Vermehrung der Glykosurie erzeugt, so drängt sich auch die Schlussfolgerung auf, dass eine Steigerung der krankhaften Zuckerbildung stattgefunden hat.

Sehr bemerkenswerth ist aber, dass der Zuckerstich beim pankreaslosen Thier, dessen Zucker nicht aus Glykogen, sondern aus Fett entsteht, einen Erfolg hat. Folglich wirken die Nerven auch auf den Process der Zuckerbildung aus Fett, wobei es sich doch wohl auch um Ueberproduction von Zucker handelt. Diese Versuche sind von E. Hédon[1]) und Kaufmann[2]) ausgeführt. Es wäre wünschenswerth, wenn dieselben an Hunden wiederholt würden, die, wie bei meinen Versuchen am Sandmeyer'schen Diabetes litten und kein Glykogen mehr enthielten. Das ist bei den Versuchen von E. Hédon und Kaufmann doch nicht ausreichend gesichert. — Es handelt sich um die dringend nöthige Aufklärung des scheinbaren Widerspruchs, dass der Zuckerstich beim normalen Thier nur dann Glykosurie erzeugt, wenn die Leber Glykogen enthält, während derselbe nach Exstirpation des Pankreas wirksam ist, obwohl die Leber kein Glykogen beherbergt. — Hier ist neue Arbeit nöthig.

---

1) E. Hédon, Arch. d. physiologie 1894 p. 269.
2) Kaufmann, Arch. physiol. norm. et pathol. Avril 1895.

2. Als zweite Ursache des Diabetes wird gewöhnlich hervorgehoben, dass der Organismus die Fähigkeit zur Oxydation des Zuckers verloren habe. Zur Begründung beruft man sich darauf, dass beim schweren Diabetes der mit der Nahrung eingenommene Zucker quantitativ mit dem Harne ausgeschieden werde, worüber besonders O. Minkowski[1]) berichtet. „Zum mindesten geht „aus diesen Versuchen hervor," so meint O. Minkowski[2]), „dass, wenn der Diabetes nach der Pankreasexstirpation „seine höchste Intensität erreicht hat, irgend welche „nennenswerthen Mengen von eingeführtem Trauben-„zucker im Organismus nicht mehr verbraucht werden „können." Diese, wie ich nachher beweisen werde, unberechtigte Schlussfolgerung ist zweideutig. Wie sie aufgefasst werden muss, geht aus einer anderen Aeusserung O. Minkowski's hervor. Er erklärt da[3]), er habe schliesslich die Ueberzeugung gewonnen, „dass „auf der Höhe des Diabetes überhaupt keine nennenswerthen Zucker-„mengen mehr im Organismus verbraucht werden". In neuester Zeit hebt A. Magnus-Levy[4]), auch einer der Strassburger Diabetes-„forscher, hervor, dass der schwere Diabetiker seinen Haushalt ledig-„lich aus Fett und dem kohlehydratfreien ‚Eiweissrest' bestreitet".

Als oberster Grundsatz des thierischen Stoffwechsels gilt, dass derselbe bedingt ist durch die Arbeitsgrösse der Organe, nicht durch die Menge der dem Organismus gebotenen Nahrung. Das gilt ganz besonders für die aus Fett oder Kohlehydrat bestehende Nahrung. Die kleine im Blut enthaltene Zuckermenge genügt zur Befriedigung des Bedürfnisses der Organe. Nimmt die Zuckermenge des Blutes zu, so steigert das den Verbrauch nicht. Desshalb wird der Zucker im Harne ausgeschieden. Führen wir in der Nahrung dem Diabetiker mehr Zucker zu, so steigern wir nur die ohnedies unbenutzbare Menge im Blute, wesshalb die Ausscheidung des Zuckers entsprechend wächst. Desshalb kann aber die Menge Zucker, welche der Organismus verwerthet, sehr gross sein. Man denke sich doch, dass Wasser, welches in ein bereits volles Glas gegossen wird, überläuft und damit nicht beweist, dass das Glas kein Wasser aufnehmen kann. Wenn der mit der

1) O. Minkowski, Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation S. 19. Sonderabruck. Vogel, Leipzig 1893.

2) O. Minkowski, ebendaselbst S. 22.

3) O. Minkowski, Berliner klin. Wochenschr. 1892 Nr. 5. (Nach einem am 18. December 1891 im naturwissenschaftlich-medicinischen Verein zu Strassburg gehaltenen Vortrage.)

4) A. Magnus-Levy, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 56 S. 94. 1905.

Nahrung dem Diabetiker zugeführte Zucker wieder ausgeführt werden muss, also nicht oxydirt wird, ist es selbstverständlich, dass er keinen Einfluss auf den respiratorischen Quotienten ausüben kann.

Ich will nun beweisen, wesshalb Minkowski's Auffassung unberechtigt ist, derzufolge der mit der Nahrung eingeführte Zucker im Körper des schweren Diabetikers nicht mehr verbraucht wird, weil er im Harn wieder erscheint.

Hier ist also zuerst daran zu erinnern, dass oft genug viel mehr Zucker im Harn ausgeschieden wird als in der Nahrung zugeführt wurde. So einfach ist also der Vorgang nicht.

Theodor Rumpf[1]) berichtet über einzelne Fälle von schwerem Diabetes mellitus, in welchen „die Einfuhr von Amylaceen theilweise „zu einer Zuckerausscheidung führte, welche beträchtlich grösser „war, als der Summe des eingeführten Amylums und des bei „strengster Diät ausgeschiedenen Zucker entsprach“. Es fehlte auch die eiweisssparende Wirkung der Zufuhr des Amylums; ja diese letztere steigerte sogar die N-ausfuhr.

Wenn der mit der Nahrung zugeführte Zucker einfach wieder ausgeschieden würde, sieht man nicht recht ein, wesshalb dann auch eine vermehrte Stickstoffausscheidung sich geltend macht, da die wieder ausgeschiedene Zuckermenge doch diesmal nicht aus dem gesteigerten Eiweisszerfall abgeleitet werden kann.

Hierher gehören auch die Beobachtungen von O. Minkowski selbst, welcher nach Zufuhr von Laevulose ebenfalls eine Steigerung der Zuckerausscheidung wiederholt festgestellt hat, und zwar von Traubenzucker, der doch gar nicht eingeführt worden war. Der Versuch von Th. Rumpf beweist ja, dass sogar nach Fütterung von Traubenzucker wieder Traubenzucker ausgeführt wird, der nicht eingeführt worden ist, weil eben die Ausfuhr grösser als die Einfuhr ist.

Ein gewisses Licht auf diese Verhältnisse werfen die Versuche, in denen die Giftigkeit des Zuckers nachgewiesen wird.

Julius v. Kóssa[2]) hat verschiedene Zuckerlösungen, besonders aber Rohrzuckerlösungen unter die Haut gespritzt und betont, dass alle Zuckerarten sich in ihrer Wirkung sehr ähnlich verhalten. Er gelangt zu dem Ergebniss, dass grössere Dosen des subcutan gereichten Zuckers und auch kleinere Dosen, wenn sie durch längere

1) Th. Rumpf, Vortrag vom 27. Oct. 1898. Berliner klin. Wochenschr. 1899. Nr. 9.

2) Julius v. Kóssa, Pflüger's Archiv Bd. 75 S. 310. 1899.

Zeit angewendet werden, schwere pathologisch-anatomisch nachweisbar bleibende Veränderungen im Organismus hervorrufen.

Die subcutane Einspritzung von Rohrzucker bis zu 1 % des Körpergewichts bei Vögeln erzeugte Cyanose des Kammes, einen rasch sich entwickelnden Bronchialkatarrh, Lungenödem, Diarrhoe, hochgradige Muskelschwäche und Schläfrigkeit, Incoordination, grossen Durst, Polydipsie. Bei grösseren Dosen entwickelt sich eine dem diabetischen Coma ähnliche Somnolenz. Die Section ergab Degeneration der Muskulatur, Katarrh der Schleimhäute, Nierenentzündung und Uratinfarct — in einzelnen Fällen die cardinalen Leichenerscheinungen der sogenannten Geflügelgicht.

Die tödtliche Dose der Dextrose, Lactose und Saccharose stimmen unter einander überein.

Wenn Kóssa Kaninchen Lösungen von ½ bis 1 Procent des Körpergewichtes durch längere Zeit (2 bis 4 Wochen) einspritzte, trat rasch eine starke Abmagerung ein, die in 3 Wochen 21 bis 36 % des ursprünglichen Körpergewichts ausmachen kann. Es entwickelten sich Blutergüsse an verschiedenen Orten, Albuminurie und Nephritis. Sehr bemerkenswerth ist die Beobachtung, dass nach Kóssa Zuckerinjectionen, welche 0,25 bis 0,7 % des Körpergewichtes ausmachen, sowohl beim Hund wie auch beim Kaninchen eine hochgradige Vermehrung des Gesammtstickstoffs, Harnstoffs und Ammoniaks im Harn zur Folge haben, und dass diese Zunahme auch nach Weglassen des Zuckers eine Zeitlang fortbesteht.

Schon vor Kóssa hatte P. Albertoni[1]) wichtige Versuche über die Resorption der verschiedenen Zuckerarten und ihre Wirkung auf den Organismus angestellt. Die Ansammlung von Zucker im Blute bedingt functionelle Aenderungen der Organe des Kreislaufs. Die Injection von Glykose, Maltose, Saccharose erzeugt eine Vermehrung der Pulse um 15—20 Schläge in der Minute beim Hunde. Diese Vermehrung bleibt nach der Durchschneidung der N. vagi aus, woraus hervorgeht, dass der Zucker die Centralorgane dieser Nerven beeinflusst. Auch beim Menschen nimmt die Pulsfrequenz nach Darreichung von 100 g Rohrzucker um 6 bis 8 Schläge in der Minute zu. Mitunter erscheint diese Steigerung der Frequenz erst nach vorausgegangener Abnahme derselben. — Der Blutdruck steigt in Folge der venösen Injection von Glykose, Maltose und Saccharose um 15 bis 20 mm Hg. Diese Erhöhung tritt auch noch ein nach

1) P. Albertoni, Annal. di chim. e di farmacol. 4. Serie vol. 9 p. 65 und R. accad. di scienze del Istituto di Bologna 1888. Citirt nach Maly's Jahresbericht von 1889 S. 48.

Durchschneidung der N. vagi und des Rückenmarks. Es wird desshalb die Wirkung einer vermehrten Herzthätigkeit zugeschrieben. — Ausserdem wurde als Folge der venösen Injection der drei Zuckerarten eine Erweiterung der Blutgefässe, Vergrösserung des Volums der Niere und der Extremitäten, sowie Beschleunigung des Blutstromes ermittelt, — wodurch die Polyurie, welche beobachtet wurde, ihre Erklärung findet.

In neuerer Zeit haben Lamy und Mayer[1]) gezeigt, dass nach intravenöser Einspritzung von Zucker die Diurese ungefähr proportional der Concentration des Zuckergehaltes im Blute zu sein scheint. Für die Intensität der diuretischen Wirkung ergab sich diese absteigende Reihenfolge: Laktose, Saccharose, Glykose, Maltose. Die Stickstoffausscheidung war bei Laktose und Saccharose viel grösser als bei Glukose und Maltose.

Dr. V. Harley[2]) hatte bei C. Ludwig in Leipzig vor längerer Zeit dieselbe Frage von einem etwas verschiedenen Gesichtspunkte aus behandelt und besonders den Aenderungen im Chemismus des Thierkörpers, welche durch venöse Dextrose-Injection bedingt werden, seine Aufmerksamkeit zugewandt. Um die längere Wirkung des Zuckers zu erzielen, unterband Harley die Ureteren der Hunde, denen Lösungen von Dextrose, letztere bis zu 1 % des Körpergewichtes, eingespritzt wurden.

Harley berichtet zuerst über ein Ergriffensein der nervösen Centralorgane: Zittern der Muskeln, Krämpfe, Erschwerung der Körperbewegung, Erbrechen, Beschleunigung der Athembewegungen auf 50 bis 80 in der Minute, Verengerung der Pupille, verstärkte Absonderung des Speichels. Allmählicher Uebergang in einen comatösen Zustand.

Sodann hat Harley untersucht, ob nach der Einspritzung des Traubenzuckers sich im Blute Aceton, Acetessigsäure und Aethylalkohol entwickle. Acetessigsäure, Aceton und Ammoniak wurden aus dem Blut abdestillirt und aus dem normalen Blute des Hundes zwar Ammoniak, aber kein Aceton, keine Acetessigsäure, kein Alkohol gefunden. Das Blut des Hundes aber, dem Traubenzucker injicirt worden war, lieferte neben Ammoniak **Aceton, Acetessigsäure** und, wie bestimmt behauptet wird, auch **Aethylalkohol.**

Harley hat nicht versäumt sich zu überzeugen, dass nach Unterbindung der Ureteren sich in dem Blute weder Aceton, noch

---

1) Lamy und Mayer, C. R. Soc. Biol. t. 57 p. 27. 1904.

2) Dr. V. Harley, Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abtheil. Suppl. S. 46. 1893.

Acetessigsäure noch Aethylalkohol nachweisen lassen, wenn kein Zucker eingespritzt worden ist. Das blieb auch dann noch wahr, wenn mit der Blutentnahme hinreichend lange nach Unterbindung der Ureteren gewartet worden war.

Diese Versuche sind von der grössten Wichtigkeit. Sie bezeugen, dass bei einem gesunden Thier die blosse Gegenwart des Zuckers im Blute ein dem Coma der Diabetiker sehr ähnliches Ergriffensein des Nervensystems, ja sogar die Bildung von Acetessigsäure und Aceton bedingt.

Harley leitet diese beiden Stoffe aus dem Zucker ab. Für die Ansicht Harley's spricht, dass die Laevulinsäure zur selben homologen Reihe gehört wie die Acetessigsäure und leicht aus allen echten Kohlehydraten, nicht aber aus Eiweiss erhalten werden kann. Zur Veranschaulichung:

$$\begin{array}{ccccccccc} & & H & & O & & H & & O \\ & & | & & \| & & | & & \| \\ H & \text{—} & C & \text{—} & C & \text{—} & C & \text{———} & C \\ & & | & & & & | & & | \\ & & H & & & & H & & O \\ & & & & & & & & H \end{array} = \text{Acetessigsäure} = \text{Acetonameisensäure}$$

$$\begin{array}{ccccccccccc} & & H & & O & & H & & H & & O \\ & & | & & \| & & | & & | & & \| \\ H & \text{—} & C & \text{—} & C & \text{—} & C & \text{—} & C & \text{—} & C \\ & & | & & & & | & & | & & | \\ & & H & & & & H & & H & & O \\ & & & & & & & & & & H \end{array} = \text{Laevulinsäure} = \text{Acetopropionsäure} = \text{Acetonessigsäure}$$

Immerhin muss zugegeben werden, dass die Abstammung der Oxybuttersäure, Acetessigsäure und des Acetons aus den Kohlehydraten beim Diabetes nicht sicher bewiesen ist. Die von verschiedenen angesehenen Forschern vertretene Auffassung, welche jene Stoffe aus den Fetten ableitet, wird heute allgemein und auch von mir anerkannt. Das führt dann sofort zur Schlussfolgerung, dass die Injection des Zuckers einen Abbau des Fettes veranlasst hat, wie er beim Diabetes aufzutreten pflegt. Nach unserer Auffassung ist aber der diabetische Abbau des Fettes zugleich mit Zuckerbildung verbunden. Demnach ist injicirter Zucker einem glykosurisch wirkenden Gifte gleich zu achten. Es findet eine Erregung der Leber statt, und damit verknüpft sich durch Synergie eine Steigerung der Harnstoffbildung. Weil die Leber eine Vorrathskammer nicht bloss für Kohlehydrate, sondern auch für Eiweiss ist, liegt die Annahme nahe, dass die Innervation der Leber, welche eine Entleerung von Zucker bedingt, zugleich eine solche von Eiweiss veranlasst. Man nimmt an, dass die im Diabetes gesteigerte Ausscheidung des Ammoniaks ihren Grund hat in der Beschlag-

nahme desselben durch die Oxybuttersäure, die als Säure giftig ist. Da aber nach Zufuhr grosser Mengen von Natriumbicarbonat die Ammoniakausscheidung zwar zurückgeht, aber immer noch über der Norm bleibt, dürfte doch wohl daran zu denken sein, dass die Leber in erhöhter Thätigkeit sich befindet und wegen Erkrankung ihre Function der Verarbeitung des Ammoniaks geschädigt ist.

Weil also der gefütterte Zucker die Zuckerbildung in unbekannter Intensität steigert, lässt sich aus der Mehrausscheidung des Zuckers nicht mit O. Minkowski folgern, dass der eingeführte Zucker nicht ganz oxydirt worden sei.

Es ist nun doch einiges Positive über die Oxydationsprocesse des Zuckers bei den Diabetischen bekannt.

Alle Beobachter, welche Athemversuche an Diabetikern ausgeführt haben, stimmen seit C. Voit und Pettenkofer[1]) darin überein, dass eine wesentliche Verschiedenheit in der Grösse des Sauerstoffverbrauchs des Diabetikers vom Gesunden nicht deutlich hervortrete.

Die Respirationsversuche sind dann von H. Leo[2]), Weintraud und Laves[3]), Laves[4]), Stüve[5]), sowie von A. Magnus-Levy[6]) weiter geführt worden. Weintraud und Laves (a. a. O. S. 635) berichten: „Im Mittel aus 4 Versuchen verbrauchte das Thier, so-„lange es gesund war, pro Minute und Kilogramm Körpergewicht „13,35 ccm O_2 und exhalirte 12,35 ccm CO_2, und nachdem es „(durch Pankreasexstirpation) diabetisch geworden war, 13,41 ccm O_2 „und 12,24 ccm CO_2. Diese Mittelwerthe entsprechen fast genau „denjenigen, die auch Regnault und Reiset für kleine Hunde „gefunden hatten.“ Immerhin bleibt zu beachten, dass diese Versuche nur kurze Zeit dauerten und unter ungünstigen Bedingungen angestellt sind. Dahingegen beobachteten dieselben Forscher, als sie einen Diabetiker im Respirationsapparat von Hoppe-Seyler (System J. Regnault) untersuchten, hohe Werthe für den Sauerstoffverbrauch. „In der That“, melden W. und L., „sind die Werthe „6,23, 6,16 und 5,74 ccm O_2 pro Kilogramm und Minute bei voll-

1) Pettenkofer und Voit, Sitzungsber. d. bayr. Akad. 1865 S. 224. — Zeitschr. f. Biol. III S. 380. 1867. — Hermann's Handbuch der Physiologie Bd. 6 I S. 225. 1881.

2) H. Leo, Zeitschr. f. klin. Med. 19. Suppl. S. 101. 1891.

3) Weintraud u. Laves, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 19 S. 603. 1894.

4) Laves, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 19 S. 590. 1894.

5) Stüve, Festschr. d. städt. Krankenhauses zu Frankfurt a. M. 1896.

6) A. Magnus-Levy, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 56 S. 83. 1895.

„ständiger Körperruhe recht hoch und übertreffen sämmtliche in „den neueren Untersuchungen über den respiratorischen Stoffwechsel „durch directe Bestimmung des Sauerstoffs gefundenen Ruhewerthe „für den gesunden erwachsenen Menschen um ein ganz Beträcht-„liches.“ [Katzenstein[1]), Magnus-Levy[2]).] „Der beim „Diabetiker gefundene Mittelwerth (6,04 ccm O_2 pro Minutenkilo) „übersteigt das von Katzenstein beobachtete Maximum um mehr „als 29 %“ (a. a. O. S. 613). Magnus-Levy[3]) kommt auf Grund seiner Respirationsversuche zu dem Ausspruch: „Bei den schweren „Fällen zeigt nur die unter γ aufgeführte Frau einen Gaswechsel, „der dem einer gesunden Vergleichsperson etwa entspricht. In „allen anderen 5 Fällen (von denen freilich Nr. f aus den oben „angeführten Gründen ausscheidet) ist der Sauerstoffverbrauch fast „durchweg erhöht.“ Dabei ist zu beachten, dass die Erhöhung Magnus-Levy nicht in den Kram passt und er desshalb gegen die Thatsache Bedenken zu begründen sucht.

Mich interessirten diese Beobachtungen desshalb besonders, weil ich bei meinen Versuchen an pankreaslosen Hunden den starken Eindruck gesteigerten Stoffwechsels hatte, der ja einen erhöhten Sauerstoffverbrauch voraussetzt und den schnellen Verfall verständlicher macht.

Zur Begründung der unverminderten Oxydationskraft des diabetischen Organismus wird hervorgehoben, dass selbst schwer oxydirbare eingeführte Moleküle ebenso wie beim Gesunden oxydirt werden.

Aus dem Auftreten des Acetons, der Acetylessigsäure und der Oxybuttersäure sollte man nicht, wie es geschieht, auf eine Abnahme der Oxydationskraft des diabetischen Organismus schliessen, solange man durch Messung des absoluten Sauerstoffverbrauches die thatsächliche Grösse der oxydirten Masse nicht kennt. Liefert der Stoffwechsel zu viel oxydable Substanz, so kann normale Oxydationskraft insufficient werden.

Dass nun aber auch der Zucker im diabetischen Organismus oxydirt werde, beweisen gewisse klinische Erfahrungen auf das Unzweifelhafteste.

Denn solche Diabetiker, welche nach kohlehydratfreier Nahrung ihre Glykosurie vollkommen verlieren, können dann eine Reihe von Tagen grössere Mengen von Kohlehydraten aufnehmen, ohne dass sie Zucker ausscheiden. Allmählich erregt aber der genossene

1) Katzenstein, Pflüger's Archiv Bd. 49 S. 330. 1891.

2) Magnus-Levy, Pflüger's Archiv Bd. 52 S. 475. 1892. — Bd. 55 S. 7. 1893.

3) Magnus-Levy, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 56 S. 87. 1905.

Zucker den Diabetes aufs Neue. Diese Verhältnisse sind von Naunyn[1]) in befriedigender Weise aufgeklärt. — Ebenso ist hier die wichtige Beobachtung von Bouchardat und Trousseau, Külz, Zimmer, v. Mering[2]) zu beachten, dass mässige, richtig geleitete Muskelarbeit beim Diabetiker die Stärke der Glykosurie herabsetzt.

Es liegen nun aber ferner auf experimentellem Gebiet gewonnene gute Thatsachen vor, welche beweisen, dass sogar im Pankreasdiabetes der Zucker oxydirt wird. Es scheint, als ob ein erheblicher Unterschied dem Gesunden gegenüber nicht vorhanden sei. Chauveau und Kaufmann[3]) fanden, dass der Zucker aus dem Blut der pankreaslosen Thiere nach Ausschaltung der Leber ebenso schnell wie bei Gesunden verschwindet; der Verbrauch des Zuckers in den Capillaren unterschied sich auch nicht von demjenigen normaler Thiere. Zu denselben Ergebnissen gelangte Kausch[4]) bei Vögeln. Nach Leberexstirpation verschwand bei pankreaslosen Thieren der Zucker aus dem Blute fast ebenso schnell wie bei denen mit erhaltenem Pankreas, und zwar auch dann, wenn man ersteren so viel Zucker nach der Leberexstirpation zuführt, als dem Fehlbetrag in ihrem Glykogenbestande entspricht.

Immerhin lässt sich nicht leugnen, dass der Zuckergehalt der Säfte allmählich alle Functionen des Organismus schädigt. Wunden heilen schwer oder gar nicht, die Muskelkraft nimmt ab, die geschlechtliche Potenz erlischt. Es wäre desshalb denkbar, dass die Arbeit der Zellsubstanz, durch welche die Oxydation des Zuckers bewirkt wird, auch bei den höchsten Graden der Zuckerkrankheit, in erheblichem Maasse gestört wird. Leider handelt es sich hier nur um Vermuthungen. Es gibt keine Thatsache, welche auch nur die Schwächung der Oxydation des Zuckers beweist, und die auf verschiedenen Wegen erbrachten Beweise für die sogar im Pankreasdiabetes fortdauernde scheinbar ungeschwächte Verwerthung des Zuckers sind schwer vereinbar mit der Ansicht von O. Minkowski und A. Magnus-Levy, dass der hochgradige Diabetiker gar keinen Zucker mehr verwerthet.

---

1) Naunyn, a. a. O. S. 160.
2) Naunyn, a. a. O. S. 398.
3) Chauveau und Kaufmann, Mem. de la Société de Biologie 1893. C. R. Ac. d. Sc. 1893. Citirt nach Naunyn, Diabetes S. 92.
4) Kausch, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 39.

3. Die dritte Bedingung für das Entstehen von Glykosurie suchen Einige darin, dass die Nieren für Zucker durchlässig werden, worüber später genauer gehandelt wird.

Wir wenden uns jetzt zur Betrachtung der einzelnen Diabetesarten, womit Aufklärungen über den Kohlehydratstoffwechsel ermöglicht werden.

Ich unterscheide 4 Arten des Diabetes:

I. Diabetes durch Nervenreizung;
II. Diabetes durch Exstirpation von Drüsen;
III. Diabetes durch Vergiftung;
IV. Physiologischer Diabetes.

Da der Diabetes der ersten Art bereits behandelt ist, wende ich mich sofort zu der unter II aufgeführten.

Die durch Exstirpation von Drüsen bedingten Diabetesarten.

J. von Mering und O. Minkowski[1]) entdeckten 1889 den sogenannten Pankreasdiabetes, d. h. starke Glykosurie nach vollständiger Ausrottung der Bauchspeicheldrüse.

Die partielle Exstirpation des Pankreas.

v. Mering und O. Minkowski behaupteten gleich von Anfang, dass die Exstirpation den Diabetes nur dann erzeuge, wenn sie vollständig sei.

„v. Mering und ich“, so schreibt Minkowski[2]), „hatten be-„richtet, dass nach partiellen Exstirpationen des Pankreas ein Dia-„betes nicht zu Stande gekommen war. Wir hatten auf diese That-„sache einen besonders hohen Werth gelegt.“

Hier ist nun zuerst allerdings die wichtige Wahrheit zu verzeichnen, dass ohne Zweifel oft genug sehr ausgedehnte, also fast vollständige, Exstirpationen des Pankreas ausgeführt worden sind, ohne dass die Spur von Glykosurie eintrat; oft genug folgte aber mehr oder weniger starke Glykosurie. Trotz einer ausserordentlich grossen Zahl von Untersuchungen ist die Ursache jener Verschiedenheit bis auf den heutigen Tag ganz und gar unbekannt.

1) J. v. Mering und O. Minkowski, Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. Leipzig 1889.

2) Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes mellitus S. 26. Leipzig 1893.

Dass auch die partielle Exstirpation des Pankreas Glykosurie erzeugen kann, hat O. Minkowski später auch beobachtet.

„Bei der weiteren Verfolgung dieser Versuche", sagt Minkowski[1]) selbst, „habe ich dann die Beobachtung gemacht, dass „kleinere in der Bauchhöhle zurückgebliebene Theile der Drüse nicht „immer hinreichen, um die hier in Betracht kommende Pankreas-„function in vollem Umfange zu erfüllen und dass auch **nach partieller Pankreasexstirpation eine mehr oder weniger erhebliche „Zuckerausscheidung im Harn zu Stande kommen kann.**" An einer anderen Stelle drückt sich O. Minkowski[2]) noch viel schärfer aus: „In 2 Fällen, in welchen die zurückgebliebenen Theile nur etwa „1/12 bezw. 1/15 des Organes betrugen, beobachtete ich das Auftreten „eines Diabetes mellitus schwerster Form, ähnlich wie bei der Total-„exstirpation. Allerdings ist es nach dem Ergebnisse der anatomischen „Untersuchung zweifelhaft geblieben, ob in diesen Fällen die zurück-„gelassenen Theile der Drüse überhaupt noch functionirt haben."

Minkowski exstirpirt das Pankreas meist nicht in einer Sitzung, sondern durch mehrere zeitlich mehr oder weniger getrennte Operationen. Mit Bezug hierauf berichtet er nun, wie seiner Ansicht nach diejenige Glykosurie aufgefasst werden muss, welche oft erscheint, obwohl nur ein Theil des Pankreas entfernt worden ist.

Minkowski erklärt den nach partieller Exstirpation des Pankreas entstehenden Diabetes daraus, dass mit dem entfernten Organtheil eine Leistung zugleich entfernt ist. Diese Entfernung hat aber einen sehr positiven Erfolg, nämlich Diabetes. Dass Minkowski hier nicht nothwendig die Aufhebung einer vom Pankreas ausgeübten Hemmung voraussetzt, folgt daraus, wie er an anderer Stelle die nach partieller Exstirpation eintretende Glykosurie auffasst.

Mit Bezugnahme auf die in mehreren zeitlich getrennten Sitzungen von ihm ausgeführten Exstirpationen von Theilen des Pankreas, berichtet O. Minkowski[3] und [4]):

„Die vorübergehende Zuckerausscheidung unmittelbar nach der „ersten Operation (d. h. am Pankreas) dürfte in diesen Fällen wohl „auf die unvermeidlichen Läsionen der zurückgebliebenen Drüsen-

---

1) O. Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes mellitus S. 27. Leipzig 1893.

2) O. Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes mellitus S. 27, 28. Leipzig 1893.

3) O. Minkowski, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 31 S. 26. Sep.-Abdr. 1903.

4) O. Minkowski, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak, Bd. 31 S. 30. Sep.-Abdr. 1903.

„theile während des operativen Eingriffes bezogen werden. Zwar „beobachtet man, wie bekannt, solche vorübergehende Glykosurien „nach allen möglichen länger dauernden chirurgischen Operationen, „doch scheinen sie nach den Operationen am Pankreas „oder in der Umgebung desselben besonders häufig zu „sein[1]). Wenigstens habe ich nach derartigen Operationen (partiellen „Resectionen, Transplantationen, Unterbindungen der Ausführungs-„gänge u. s. w.) in einem Falle auch nach Faradisation der grossen „Gallengänge in der Nähe des Pankreas im Ganzen unter 32 Fällen „nicht weniger als 15 mal vorübergehend Zucker im Harn auftreten „sehen, und zwar in einzelnen Fällen sogar in beträchtlicher Menge, „bis zu 4—5 % (vergl. Vers. 14 u. 15).

„In drei weiteren Fällen, in welchen ungefähr $^1/_8$—$^1/_{12}$ der „Drüse zurückgelassen wurde, trat eine Art von alimentärer Glyko-„surie auf, welche man als leichteste Form des Diabetes bezeichnen „konnte."

Diese Erörterungen O. Minkowski's beweisen, dass er die nach Partialexstirpation des Pankreas eintretende Glykosurie nicht durch den Wegfall einer Function des Pankreas, sondern durch die Reizung der Pankreasnerven, also durch eine sehr positive Leistung erklärt. Dieser Erklärung haben sich die anderen ersten Autoritäten auf diesem Gebiete angeschlossen, nämlich E. Hédon und J. Thiroloix. Ich schliesse mich auch dieser Auffassung an, weil sie am besten von dem wechselvollen Spiel der Erscheinungen Rechenschaft ablegt. Ich gebe aber zu, dass ein ganz unanfechtbarer Beweis für diese Theorie noch nicht vorliegt.

Meine Uebereinstimmung mit O. Minkowski hat aber ein Ende, wenn es sich um die wahre Natur dieses neurogenen Diabetes handelt. „Alle möglichen länger dauernden chirurgischen Operationen", die irgend ein Organ treffen, sollen Glykosurie erzeugen, wie das auch bei der partiellen Resection des Pankreas vorkommt, während nur die Totalexstirpation des Pankreas Diabetes erzeugt. Weil diese Auffassung Minkowski's für die Beurtheilung des experimentellen Pankreasdiabetes von wesentlicher Bedeutung ist, habe ich es für nothwendig gehalten, eine umfassende Untersuchung darüber anzustellen. Ich habe im Verein mit meinen Mitarbeitern — Prof. Schöndorff und Oberarzt. Dr. F. Wenzel[2]) — bewiesen, dass Minkowski's Behauptung auf einem Irrthum beruht. Derselbe hat unzweifelhaft seinen Grund in einer öfter durch chirurgische Eingriffe bedingten Zunahme der reducirenden Substanzen des Harnes, welcher

1) Die Sperrung ist von mir veranlasst. Pflüger.
2) Pflüger's Archiv Bd. 105 S. 121. 1904.

dann die Trommer'sche Zuckerprobe in entschiedener Weise liefert, obwohl kein Zucker vorhanden ist. Ich versäumte niemals in solchen Fällen mit Hülfe des Halbschattenapparates zu beweisen, dass der Harn entweder gar keine polarisirende Substanz enthielt oder nur kleine Mengen linksdrehender Stoffe, welche im Rohr von 189,7 mm Länge eine Ablenkung von — 0,1° bis — 0,5° bedingten. Solche Harne bezeugen ferner durch den negativen Ausfall der allein zuverlässigen Probe von Worm-Müller, dass der Harn keinen Zucker enthält. Zur Sicherung des Ergebnisses haben wir die Methoden des qualitativen Nachweises des Zuckers im Harne einer neuen eingehenden Untersuchung unterworfen. Es wurde mit Schärfe festgestellt, dass die Trommer'sche Zuckerprobe beim Kochen des Harnes ganz trügerische Ergebnisse liefert, dass die gepriesene Probe von Hammarsten-Nylander vollkommen unbrauchbar ist und dass auch die Gährungsprobe zu den gröbsten Täuschungen Anlass geben kann.

Aus diesen Gründen sind alle klinischen Angaben, welche das Vorkommen von Glykosurien behaupten, unsicher, solange es sich um qualitative Reactionen handelt. Wo durch die Fehling'sche Lösung Zuckermengen gefunden werden, die mehr als 1 % betragen, darf das Vorhandensein von Zucker im Allgemeinen als bewiesen gelten. Denn es ist mir keine Erfahrung bekannt, derzufolge die reducirenden Stoffe des Harnes, welche keine Zucker sind, jemals ohne vorherige Zufuhr gewisser Arzneimittel in solcher Menge vorkommen, dass dadurch ein Gehalt von mehr als 1 % Zucker vorgetäuscht werden könnte. Verstärkt wird die Sicherheit der Diagnose immer, wenn gleichzeitig eine Bestätigung durch die polarimetrische Analyse und Gährung vorliegt.

Es war uns klar, dass der klinische Glaubenssatz von der traumatischen Glykosurie erfolgreich nur durch sehr umfassende Untersuchungen werde widerlegt werden können. Durch die Güte der Directoren sämmtlicher chirurgischen und gynäkologischen Kliniken Bonns und die Vermittlung unseres Mitarbeiters, des Oberarztes auf der chirurgischen Abtheilung des Marien-Hospitals, Herrn Dr. Friedrich Wenzel, haben wir im Sommer und Herbst 1904 den Harn aller Operirten bis zum 5 und 6 Tage nach der Operation oft untersucht und in keinem Falle Glykosurie als Folge des chirurgischen Eingriffs nachweisen können, wenn sie nicht schon vor der Operation vorhanden war.

Folgende Zusammenstellung[1]) gibt dem Leser einen besseren

1) Pflüger's Archiv Bd. 105 S. 155. 1904.

Einblick in den Umfang der von uns erlangten Ergebnisse, deren Sicherheit aber am besten durch unsere Originalarbeit Jedem bewiesen wird.

1. Operationen.

Es kamen zur Beobachtung 144 Fälle von Operationen, darunter 15 Fälle von Verletzungen, und zwar 10 schwere Verletzungen: Schädelbasisfractur, Vorderarmbruch, Luxatio claviculae, Luxatio cubiti, Beckenbruch, Oberschenkelbruch, schwere Handgelenksverletzung (2 Mal), Unterschenkelbruch (2 Mal).

Die übrigen 129 Fälle betreffen die verschiedenartigsten chirurgischen Operationen. Sie vertheilen sich auf die verschiedenen Körperregionen in folgender Weise:

1. Kopf: 12 Fälle, darunter
   8 Trepanationen des Warzenfortsatzes,
   4 Weichtheiloperationen.
2. Hals: 11 Fälle, darunter
   2 Strumektomien,
   5 Lymphomexstirpationen,
   1 Ligatur der Carotis,
   3 anderweitige Operationen.
3. Brust: 7 Fälle, darunter
   4 Mammaoperationen (1 Amputation),
   2 Rippenoperationen,
   1 Operation in der Achselhöhle.
4. Bauch (Laparotomien): 25 Fälle, darunter
   4 am Magen (Gastroenteroanastomosen),
   4 am Darm,
   3 an der Gallenblase (Cholecystektomien),
   1 am Pankreas,
   10 an den inneren weiblichen Genitalorganen,
   1 Laparocele,
   2 Probelaparotomien.
5. Leistengegend: 23 Fälle, darunter
   15 Radicaloperationen von Hernien,
   5 Operationen nach Alexander Adams,
   2 Drüsentumoren.
6. Hoden: 2 Fälle, darunter 1 Castration.
7. Damm: 5 Fälle.
8. Mastdarm: 2 Fälle, darunter 1 Resection.
9. Wirbelsäule: 1 Fall (Trepanation).

10. Extremitäten: 37 Fälle, darunter
    7 Resectionen von Gelenken,
    7 Operationen an Knochen (5 Amputationen),
    4 Operationen an Sehnen,
    18 Operationen an Weichtheilen.

2. Narkosen.

Da das Material aus den verschiedenen Krankenhäusern Bonns stammte, so kamen auch die verschiedenen gebräuchlichen Narkosenarten zur Anwendung, und zwar:

1. Localanästhesie:
   a) nach Schleich (Cocaïn) . . . . . . in 2 Fällen
   b) Cocaïn-Eucaïn . . . . „ 6 „
   c) Cocaïn-Eucaïn mit Zusatz von Adrenalin „ 2 „
2. Lumbalanästhesie nach Bier . . . . „ 11 „
   (Cocaïn 0,02, Paranephrin 0,5).
3. Allgemeinnarkosen:
   a) Aether . . . . „ 27 „
   b) Chloroform . . . . „ 20 „
   c) Aether-Chloroform . . . . „ 6 „
   d) Morphium-Aether . . . . „ 48 „
   e) Morphium-Chloroform . . . . „ 2 „
   f) Morphium-Aether-Chloroform . . . . „ 9 „
4. Chloralhydrat . . . . „ 1 Falle
5. Keine Narkose . . . . , . . „ 7 Fällen

Was die Menge der verbrauchten Narkotika betrifft, so wurde bei der Chloroformnarkose in 7 Fällen über 50,0 g verbraucht; die grösste Menge betrug 75,0 g.

Von Aether wurden verbraucht:

in 9 Fällen . . . . 150,0 g
„ 20 „ . . . . . . 200,0 „ und mehr,
„ 3 „ . . . . . . 250,0 „
„ 4 „ . . . . . . 300,0 „

Die Dauer der Narkose betrug:

in 19 Fällen . . 1 Stunde
„ 11 „ . . 1—2 Stunden
„ 9 „ . . 2 „ und darüber.
Die längste Dauer war $2^1/_2$ „

Das Ergebniss der ganzen Untersuchung besteht also darin, dass der chirurgische Eingriff an sich trotz Anwendung der Narkose keine Glykosurie erzeugt. Wir zweifeln indessen nicht, dass Verletzungen, welche eine Erschütterung des Zuckercentrums im Gehirn

zur Folge haben, ohne Frage mit nachfolgender Glykosurie verbunden sein können. Bei unseren 15 Fällen von Verletzungen, unter denen sich 10 schwere befanden (z. B. Schädelbasisfractur, Armbruch, Beckenbruch, Oberschenkelbruch u. s. w.), haben wir nie Glykosurie nachweisen können.

Auch die Narkose, selbst wenn sie sehr lange dauerte, bis zu 2½ Stunden, hat im Allgemeinen zu keiner Glykosurie Veranlassung gegeben. Wir haben als Ausnahme nur Fall 8 zu erwähnen, bei dem Cocaïn-Eucaïn und Adrenalin zur Localanästhesie benutzt wurden und zu einer geringen Zuckerausscheidung von 0,3 % führten. Da nach Anwendung von Cocaïn-Eucaïn allein keine Zuckerausscheidung zu Stande kam und nach den Untersuchungen von F. Blum[1]), A. C. Croftan[2]) und Herter und Wackemann[3]) Injection von Adrenalin Glykosurie erzeugt, so ist in diesen Fällen auch nicht der chirurgische Eingriff, zumal derselbe hier ein sehr leichter war (Exstirpation einer Tätowirung und Thiersch'sche Transplantation), sondern das Adrenalin verantwortlich zu machen.

Die mitgetheilten Untersuchungen beweisen gegen die Auffassung Minkowski's, dass die nach Verletzung oder partieller Resection des Pankreas auftretenden Glykosurien ihren Grund in den specifischen Functionen dieses Organes haben müssen. Denn der gleiche chirurgische Eingriff, welcher andere Organe des Körpers trifft, erzeugt keine Glykosurie.

Hiermit ist eine andere hochwichtige Streitfrage entschieden. Nach Enrico Reale[4]) bedingt auch die Exstirpation der Speicheldrüsen Glykosurie.

O. Minkowski[5]) hat die wichtigen Versuche von Reale bei 5 Hunden wiederholt. Minkowski beobachtete 4 Mal Glykosurie. Nur einmal folgte der Exstirpation der Speicheldrüsen keine Glykosurie. Nach Minkowski erscheint nach Exstirpation der Speicheldrüsen gewöhnlich Glykosurie sogar dann, wenn die Exstirpation gar nicht

---

1) F. Blum, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 71. 1901. — Pflüger's Arch. Bd. 90 S. 617. 1902.

2) A. C. Croftan, Pflüger's Arch. Bd. 90 S. 285. 1902.

3) Herter und Wackemann, Americ. Journ. of the med. Scienc. 1903 January. Ref. Centralbl. f. innere Med. 1903 Nr. 15.

4) Enrico Reale, X. internat. med. Congress zu Berlin 1890. Bd. II Abth. V S. 97. — De Renzi und Reale, Berliner klin. Wochenschr. 1892 Nr. 23.

5) O. Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes mellitus S. 57. Leipzig 1893.

vollständig ist. So beobachtete Minkowski einen Zuckergehalt von 3,1 % im Harne, obwohl er nur auf der linken Seite die Exstirpation der Parotis, Submaxillaris und Sublingualis ausgeführt hatte. In einem Falle dauerte die Glykosurie sogar 2 Tage.

Minkowski's Auffassung der nach Exstirpation der Speicheldrüsen auftretenden Glykosurie erhellt aus folgender Erklärung dieses Autors[1]):

„Es handelt sich offenbar nur um eine jener vorübergehenden „Glykosurien, wie sie bei Menschen und Thieren nach den ver-„schiedensten chirurgischen Eingriffen gelegentlich beobachtet werden „und welche in keiner Weise dem dauernden und intensiven Diabetes „an die Seite zu stellen sind, wie er nach der Pankreasexstirpation „zu Stande kommt. Die langdauernde Narkose, die unvermeidliche „Verletzung von zahlreichen Nervenarten mag das verhältnissmässig „häufige Vorkommen dieser Glykosurien nach der Operation an „den Speicheldrüsen erklären."

Nachdem ich mit meinen Mitarbeitern, wie bereits erwähnt, bewiesen habe, dass die chirurgische Operation keine Glykosurie erzeugt, muss auch hier gefolgert werden, dass die Speicheldrüsen des Mundes bezw. deren Nerven ebenfalls eine specifische Beziehung zum Stoffwechsel der Kohlehydrate haben. Welcher Natur diese Beziehung ist, ob sie mit der der Bauchspeicheldrüse übereinstimmt oder nicht, lässt sich vor der Hand nicht entscheiden.

Es soll hier aber noch besonders hervorgehoben werden, wie widerspruchsvoll die von den verschiedenen Forschern beobachteten Thatsachen sich auf diesem Gebiete ausnehmen. Im Jahre 1862, also noch vor Reale und Minkowski, hat Fehr[2]) im Laboratorium von C. Eckhard die Exstirpation sämmtlicher 8 Speicheldrüsen bei Hunden ausgeführt. Fehr gibt ausdrücklich an, dass die Prüfungen des Harns auf Zucker und andere abnormen Bestandtheile negative Resultate ergeben hätten. Das ist doch wohl nur dadurch zu verstehen, dass C. Eckhard, der selbst ein sehr zuverlässiger Beobachter ist, seinen Schüler Fehr nicht ausreichend überwacht hat. Fehr's Angabe, dass die von ihm operirten Hunde etwas mehr Wasser aufnahmen, deutet auf vermehrten Durst hin, der wahrscheinlich die Folge des diabetischen Zustandes war.

---

1) O. Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes mellitus. Sonderabdruck S. 59. 1893.

2) Fehr, Ueber die Exstirpation sämmtlicher Speicheldrüsen beim Hunde. Inaug.-Dissert. Giessen 1862.

An dieser Stelle ist endlich auch noch die von Falkenberg[1]) und Külz gemachte Entdeckung zu nennen, derzufolge die Exstirpation der Schilddrüse bei Hunden, auch nicht constant, aber öfter Glykosurien zur Folge hat, die zuweilen längere Zeit (8 bis 14 Tage), ja, bis zum Tode wie der Pankreasdiabetes andauern sollen.

Diese unter E. Külz ausgeführte umfassende Untersuchung hat nicht die Aufmerksamkeit erweckt, welche sie verdient.

Die vollständige Exstirpation der Schilddrüse erzeugt bekanntlich eine Reihe von schweren zum Tode führenden Gesundheitsstörungen, welche als Cachexia strumipriva bezeichnet werden. Weil sehr oft mehrere Nebenschilddrüsen vorkommen, deren Zahl und Lage unregelmässig ist, begreift man, dass die Vollständigkeit der Exstirpation oft nicht sicher durchführbar ist, und die Erfolge verschiedener Forscher nicht immer übereinstimmen. W. Falkenberg und E. Külz experimentirten an 20 Hunden. Bei 13 dieser Hunde trat Zucker im Harne auf. Von den 16 Hunden, die nach Exstirpation der Drüsen zu Grunde gingen, zeigten 11, also fast 70 %, von den 4 überlebenden 2 diese auffallende Erscheinung. Der Zucker trat nicht etwa nur schnell vorübergehend im Harne auf, sondern verschieden lange Zeit; bei einem Hunde während 3 Wochen nach der Operation. Es kamen Fälle vor, bei denen ohne Regel bald Zucker ausgeschieden wurde, bald fehlte. „In den letal „verlaufenden Fällen hielt der Diabetes bis zum Tode „an, mit Ausnahme eines Falles, in dem der Zucker „schon vor dem Exitus aus dem Harne verschwand[2])," was ja übrigens auch vom Pankreasdiabetes gemeldet wird.

Es ergibt sich also, dass nicht das Pankreas allein die Eigenschaft hat, den dasselbe schädigenden operativen Eingriff mit Glykosurie zu beantworten. Die gleiche Eigenschaft kommt den Speicheldrüsen und den Schilddrüsen zu. Durch meine Untersuchungen ist bewiesen, dass diese Glykosurien in der specifischen Function der genannten Drüsen begründet sind und nicht mehr, wie Minkowski meinte, als traumatische Reactionen aufgefasst werden dürfen.

Das Verständniss des Pankreasdiabetes wird wesentlich gefördert, wenn wir die bei der partiellen Exstirpation sich geltend machenden Thatsachen etwas genauer in das Auge fassen.

---

1) Falkenberg, Zur Exstirpation der Schilddrüse. Verhandlungen des X. Congresses für innere Medicin. Wiesbaden 1891. S. 502.

2) Falkenberg, a. a. O. S. 508. 1891.

Es handelt sich um ausserordentliche Paradoxien, deren Enträthselung ein tieferes Verständniss des Diabetes verspricht.

Während viele sehr umfangreiche partielle Exstirpationen ausgeführt worden sind, welche nicht die Spur von Glykosurie erzeugten, ist es ebenso gewiss und wird ja sogar durch O. Minkowski, wie bereits oben gemeldet, bezeugt, dass schwerer Diabetes wiederholt in Fällen beobachtet worden ist, obwohl keine Totalexstirpation des Pankreas ausgeführt worden war. Auch de Renzi und Reale melden solchen Fall.

De Renzi und Reale[1]) hatten das ganze Pankreas mit Ausnahme von 1/8 exstirpirt und trotzdem hochgradigen Diabetes eintreten sehen. Bei der Section wurde dieser Rest, welcher 2 g wog, mikroskopisch untersucht und histologisch normal befunden. Er verdaute auch Stärke und Fibrin. Es wäre also willkürlich, diesen Rest als functionsunfähig hinzustellen.

J. Thiroloix[2]), der sich grosse Verdienste durch seine zahlreichen Versuche über die Exstirpation des Pankreas erworben hat, beobachtete Diabetes, obwohl es sich um keine Totalexstirpation gehandelt habe und etwa noch 1/12 des Organes im Abdomen zurückgeblieben sei.

Ueber den umgekehrten Fall, wo sehr ausgedehnte Partialexstirpation nicht die Spur von Glykosurie erzeugte, kann ich aus eigener Erfahrung berichten. Auf meinen Wunsch hin hat mein College Oscar Witzel im Bonner physiologischen Institute bei vielen Hunden die Totalexstirpation des Pankreas ausgeführt, die sofort von Glykosurie gefolgt war. Als er nun wieder die Exstirpation genau so ausführte, als sollte das ganze Pankreas fortgenommen werden, aber den Theil des Pankreas, der sich vom Ductus Wirsungianus ab beckenwärts hinzieht, im Abdomen beliess, trat nicht die Spur von Glykosurie ein, obwohl auch der Ausführungsgang der Drüse resecirt worden war. Ich habe selbst den Harn fortwährend auf Zucker untersucht. Bei diesen Versuchen war absichtlich gerade der schwierigste Theil der Operation, wie er bei der Totalexstirpation ausgeführt werden muss, mit der grössten Genauigkeit vollzogen worden, ohne dass die kleinste Andeutung von Glykosurie nachgewiesen werden konnte. Der bei Weitem grösste Theil des Pankreas war entfernt worden. v. Mering und O. Minkowski haben offen-

1) De Renzi und Reale, Ueber den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Berliner klin. Wochenschr. 1892 Nr. 23. — Maly's Jahresbericht Bd. 22 S. 515.

2) J. Thiroloix, Diabète pancréatique p. 95. 1892.

bar im Anfange ihrer Forschungen ganz dieselben Erfahrungen gemacht, und ebenso lauten die Berichte vieler anderer Beobachter.

Sind es vielleicht bestimmte Abschnitte des Pankreas, deren Resection besonders leicht Glykosurie erzeugt? v. Mering und O. Minkowski[1]) sagen: „Wir haben nun die partiellen Ex- „stirpationen in der Weise ausgeführt, dass wir in jedem Falle ein „anderes Stück vom Pankreas stehen liessen. Die Nebenverletzungen, „welche hier überhaupt von Bedeutung sein konnten, mussten sich „schliesslich in dem einen oder anderen Versuche bemerkbar machen. „Trotzdem beobachteten wir hierbei niemals eine Zuckerausscheidung „im Harn, auch nicht spurweise oder vorübergehend."

J. Thiroloix, der meist das Pankreas nicht auf einmal, sondern in mehreren Sitzungen exstirpirte, hat fast immer bei der ersten Operation die Pars duodenalis, d. h. den hinter dem Ductus Wirsungii gelegenen Theil entfernt und den Duct. Wirs., sowie den Accessorius resecirt. Der Regel nach erscheint hierauf eine meist mehrere Tage anhaltende Glykosurie. Er hat die Menge des Zuckers quantitativ bestimmt und also dessen Vorhandensein sicher gestellt.

Als Beleg gebe ich eine kurze Uebersicht der wichtigen Versuche von Thiroloix.

Versuch 1[2]). Unterbindung der Ausführungsgänge und Isolirung des Pankreas vom Duodenum auf eine Länge von 3 cm beim Hunde. — Leichte Glykosurie von 24 Stunden.

Versuch 2[3]). Unterbindung der Ausführungsgänge, Resection der Pars duodenalis des Pankreas. Glykosurie von 48 Stunden mit anfänglich 4,85 % Zucker.

Versuch 21[4]). Resection der ganzen Pars duodenalis mit den Gängen in Ausdehnung von ca. 9 cm. Es folgt eine 5 Tage andauernde Glykosurie mit 0,2 bis 3 % Zucker.

Versuch 23[5]). Resection der Gänge und Wegnahme der Pars duodenalis des Pankreas. Glykosurie von 3 Tagen mit in maximo 4 % Zucker.

M. Rémond's Versuch[6]). Resection der Pars duodenalis des Pankreas mit Glykosurie von 48 Stunden.

---

1) v. Mering und O. Minkowski, Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation S. 12. Leipzig 1889.

2) Thiroloix, Diabète pancréatique 1892 p. 30.

3) Thiroloix, a. a. O. p. 32.

4) Thiroloix, a. a. O. p. 62.

5) Thiroloix, a. a. O. p. 68.

6) M. Rémond, Gaz. des Hôpitaux 1890 p. 777.

Thiroloix hat noch eine grosse Zahl von Exstirpationen in der Art ausgeführt, dass er in einer ersten Operation nicht bloss die Pars duodenalis und die Gänge des Pankreas resecirte, sondern dasselbe auch durch Injection von in Oel oder Paraffin aufgeschwemmten Kohlentheilchen zur Atrophie brachte, die ohne Diabetes eintritt.

Versuch 4[1]). Injection von Vaselin, welches Kohlenstaub enthält, in den Duct. Wirsung., so dass das Pankreas ganz schwarz wird und dann atrophirt. Diese Injection erzeugte keine Glykosurie. Die Gänge waren resecirt worden.

Versuch 5[2]). Injection von Kohlenöl. Resection der Gänge und der Pars duodenalis. Glykosurie 2 Tage.

Versuch 6[3]). Wie Versuch 5.

Versuch 9[4]). Versuchsbedingung wie bei Versuch 5. Glykosurie 2 Tage mit 3,2 bis 4,9 % Zucker.

Versuch 7[5]). Injection von Kohlenöl. Pars duodenalis nicht resecirt. Keine Glykosurie.

Versuch 8[6]). Wie der vorige Versuch.

Versuch 17[7]). Injection von Kohlenöl. Resection der Gänge und der Pars duodenalis des Pankreas. Glykosurie von zwei Mal 24 Stunden.

Versuch 20[8]). Injection von Kohlenöl. Resection des verticalen Theiles des „duodenums". — Glykosurie 3 Tage.

Versuch 15 und 18[9]). Injection von Quecksilber. Resection der Gänge und der Pars duodenalis. Keine Glykosurie.

Versuch 16. Dieselben Bedingungen wie vorher. Resection der Gänge und der Pars duodenalis. Glykosurie.

Es sind 16 Versuche, welche über die Folgen der Resection der Pars duodenalis des Pankreas wichtigen Aufschluss ertheilen. Unter der Pars duodenalis wird der zwischen den Blättern des Peritoneum links vom Duodenum gelegene, von dem Ductus ab nach dem Becken hin verlaufende Theil des Pankreas verstanden. Die anatomische Terminologie der einzelnen Theile des Pankreas weicht leider bei verschiedenen Autoren ab, so dass nicht immer sicher der Ort be-

---

1) Thiroloix, a. a. O. p. 41.
2) Thiroloix, a. a. O. p. 44.
3) Thiroloix, a. a. O. p. 46.
4) Thiroloix, a. a. O. p. 51.
5) Thiroloix, a. a. O. p. 47.
6) Thiroloix, a. a. O. p. 48.
7) Thiroloix, a. a. O. p. 56.
8) Thiroloix, a. a. O. p. 61.
9) Thiroloix, a. a. O. p. 54 u. p. 56.

zeichnet ist. Als Controllversuche scheiden aus Versuche 4, 7 und 8, weil nur die Gänge, nicht die Pars duodenalis resecirt worden sind, sodass keine Glykosurie entstand.

Es bleiben also 13 Versuche. Unter diesen sind 11, bei denen die Exstirpation der Pars duodenalis und der Gänge Glykosurie von meist mehrtägiger Dauer erzeugte.

Eine werthvolle Bestätigung und Ergänzung der Ergebnisse von Thiroloix lieferte W. Sandmeyer[1]). Er hatte einem Hund von 15,27 kg ein Stück des Pankreas von 23 cm Länge exstirpirt, aber das freie Ende der Portio duodenalis von 12 cm Länge im Abdomen zurückgelassen. Während der ersten beiden Tage nach der Operation schied der Hund bis zu 12 g Zucker aus. Die Glykosurie dauerte **mehrere Wochen** mit geringer Stärke an, um dann zu **verschwinden.**

Auch Thiroloix bringt Versuche, welche bezeugen, dass nicht bloss die partielle Exstirpation der Pars duodenalis, sondern auch die von Theilen der Pars gastro-splenica Glykosurie zur Folge hat. Es handelt sich hier allerdings um Thiere, deren Pankreas durch Injection von Kohlenbrei zur Atrophie gebracht ist, ohne dass Diabetes auftrat.

Versuch 6 von Thiroloix[2]) betrifft drei bei demselben Hunde am 5. Juni, 7. Juli, 14. Sept. ausgeführte Laparatomien. Das erste Mal wurde die Pars verticalis, das zweite Mal ein Theil der atrophirten Pars splenica, das dritte Mal mehrere Stücke aus der Pars duodeno-stomacalis exstirpirt. Jedes Mal folgte der partiellen Exstirpation eine sich auf 1 1/2 bis 2 Tage erstreckende aber vorübergehende Glykosurie.

Aehnliches bezeugt Thiroloix's Versuch 9.

Von Wichtigkeit erscheint die Beobachtung von Thiroloix[3]), bei der eine Hündin, deren Pankreas an zwei Stellen durchschnitten war, eine bis zum Tode andauernde Glykosurie hatte. Der Tod trat im Laufe des 6. Tages nach der Operation ein.

Sehr lehrreich ist folgender Fall, über den Thiroloix[4]) berichtet:

Hund von 13,34 kg. Resection des Duct. Wirsung. und Injection von Kohlenbrei in die Drüse am 14. Mai. — Keine Glykosurie bis 2. Juli.

---

1) W. Sandmeyer, Die Folgen der partiellen Pankreasexstirpation beim Hund. Zeitschr. f. Biol. Bd. 31 S. 74 u. 85. 1894.

2) Thiroloix, a. a. O. p. 46.

3) Thiroloix, a. a. O. p. 62.

4) Thiroloix, a. a. O. p. 41.

2. Juli. 2. Laparatomie, mit Resection eines in der Gegend des Duct. Wirsung. gelegenen Theiles des Pankreas. Darauf folgt starke Glykosurie, die 58 Stunden dauert und dann verschwindet.

5. Juli. 3. Laparatomie. Resection eines 2½ cm langen Stückes der Portio splenica des Pankreas. Es folgt sofort eine starke Glykosurie, die bis zum 18. Juli dauert, also 2 Wochen anhält. Die Glykosurie bleibt dann verschwunden; das Thier erholt sich und wird am 16. September getödtet, nachdem es 2 Monate sogar bei Fütterung mit Zucker ganz frei von Glykosurie geblieben war.

Versuch 5 bei Thiroloix[1]) bestätigt den vorhergehenden Versuch:

1. Juni. Resection der Portio verticalis und der Gänge nebst Injection von Kohlenbrei. Glykosurie von 48 Stunden.

Am 2. September Resection von 2 cm in der Region des Caput pancreatis. Glykosurie von 48 Stunden.

Tödtung am 24. September. Pankreasrest = 1/20 des normalen Gewichts.

Zu erwähnen wäre noch:

Versuch 6 von Thiroloix[2]).

Am 5. Juni Resection der Portio verticalis pancreatis nebst Injection von Kohlenbrei. Glykosurie von 10 Stunden.

7. Juli. Laparatomie II. Resection eines Stückes in der Pars splenica pancreatis. 48 Stunden Glykosurie.

14. September. Laparatomie III. 3 Resectionen in der Pars duodeno-stomacalis. Mehrtägige Glykosurie.

Die mitgetheilten Versuche beweisen, dass die Resection irgend eines Theiles des Pankreas Glykosurie erzeugt, welche je nach Umständen kurze oder längere Zeit, d. h. eine grössere Zahl von Tagen, ja Wochen anhält, um dann zu verschwinden.

Eine sehr werthvolle Ergänzung erfahren diese Thatsachen durch die Forschungen von E. Hédon[3]), welcher 260 Pankreasexstirpationen ausgeführt und die wichtigsten Ergebnisse in einer grossen Monographie genau mitgetheilt hat.

E. Hédon[4]), der ein entschiedener Anhänger der Lehren von O. Minkowski ist, gibt zu, dass die partielle Resection des Pankreas kurze Zeit nach dem chirurgischen Eingriff eine vorübergehende Glykosurie erzeugen kann.

---

1) Thiroloix, a. a. O. p. 44.
2) Thiroloix, a. a. O. p. 46.
3) E. Hédon, Travaux de Physiologie p. 1—150. Octave Doin, Paris 1898.
4) E. Hédon, Travaux de Physiologie p. 37 u. 70.

Das bedeutungsvollste Ergebniss von E. Hédon's zahlreichen Versuchen besteht darin, dass die fast vollständige, aber nicht absolut vollständige Exstirpation des Pankreas eine leichtere Form des Diabetes erzeugt, der viele Tage anhalten kann, aber öfter aussetzt, überhaupt in seiner Intensität sehr stark durch die Art und Menge der zugeführten Nahrung beeinflusst wird. Besonders ist die Assimilationsgrenze für Kohlehydrate mehr oder weniger herabgesetzt.

Wenn auch nur erbsengrosse Fragmente des Pankreas bei Hunden mittlerer Grösse (8—16 kg) im Abdomen zurückgeblieben sind, soll das oft genügen, um einen Diabetes von abgeschwächter Intensität hervorzubringen[1]).

An dieser Stelle sind auch die Versuche Sandmeyer's[2]) zu besprechen. Er beobachtete, dass Hunde, denen das Pankreas partiell exstirpirt ist, zwar nach der Operation keine Glykosurie hatten, welche sich aber nach einigen Wochen einstellte. Sie ist erst schwach, wächst im Laufe der Monate und geht endlich in einen starken Diabetes über.

Ich kann dies bis zu einem gewissen Grad bestätigen durch folgende zwei Versuche:

Mein College O. Witzel exstirpirte am 14. September bei einem Hunde von 12 kg das ganze Pankreas mit den Gängen — aber ohne den Rest der Pars duodenalis. — Keine Glykosurie. — 16. Sept. Worm-Müller negativ, Polarisation = 0,0. — 17. Sept. hat keinen Harn entleert. — 18. Sept. Harn enthält Eiweiss. — 1. Oct. ist Worm-Müller positiv, und der Polarimeter zeigt 0,15 % Zucker an. Der Zuckergehalt schwankt während der nun folgenden 4 Wochen von 0,1 bis 0,3 %, und seine tägliche Menge beläuft sich auf ungefähr 1 bis 2 g.

Mein College O. Witzel vollzog bei einem zweiten Hund von 10 kg dieselbe partielle Exstirpation wie bei dem vorhergehenden Versuche am 19. Sept. Keine Glykosurie. — Der schwache Diabetes beginnt am 5. Oct. und schwankt während 4 Wochen von 0,1 bis 0,4 % Zucker bei einer täglichen Gesammtausscheidung von 1 bis 2 g.

Wenn man den mitgetheilten Thatsachen Rechnung trägt, so ergibt sich folgende Wahrheit:

Chirurgische Eingriffe, welche irgend einen Theil des Pankreas treffen, veranlassen nur **unter gewissen Bedingungen** Glykosurie von wechselnder Stärke und

---

1) E. Hédon, Travaux p. 34, 40, 41, 43. 1898.

2) W. Sandmeyer, Ueber die Folgen der Pankreasexstirpation beim Hund. Zeitschr. f. Biol. Bd. 29 S. 86. 1892, und Bd. 31 S. 12. 1894.

Dauer. Ohne jeden Zweifel vermag also jeder Theil des Pankreas den Zuckergehalt des Körpers unter gewissen Umständen zu steigern, also glykosurisch zu wirken.

Die bisherige Untersuchung hat bewiesen, dass der wechselnde Erfolg des chirurgischen Eingriffs keineswegs darin begründet ist, dass verschiedene Drüsenlappen des Pankreas sich verschieden verhalten. —

In der Operationsmethode muss also die Erklärung gesucht werden.

Lehrreich erscheint in dieser Beziehung die Methode von Thiroloix, bei dem die partielle Exstirpation fast regelmässig Glykosurie erzeugt. Er[1]) selbst sagt:

„Die Ergebnisse, welche unsere auf das Pankreas ausgeübten „chirurgischen Eingriffe zur Folge hatten, waren derartig, dass sie „von uns sicherlich nicht erwartet werden konnten, wenn wir das „in Betracht zogen, was die Forscher berichten, welche vor uns am „Pankreas Versuche anstellten **Alle, oder fast Alle, sind der An„sicht, dass die partielle Exstirpation, besonders die Ab„tragung der Pars verticalis des Pankreas niemals Glykosurie „erzeugt.**“

Wenn dieser Satz auch ein wenig zu scharf ausgedrückt ist, was durch die vorhergehenden Zusammenstellungen von Glykosurien bewiesen wird, die durch partielle Exstirpationen bedingt waren, so bleibt doch wahr, dass bei Thiroloix die in diesem Falle folgende Glykosurie die Regel, bei allen anderen Forschern die Ausnahme darstellt. Dies spricht dafür, dass die Versuchsmethoden bei Thiroloix sich von denen der übrigen Forscher mehr oder weniger unterscheiden.

Thiroloix[2]) bedient sich zuweilen der Fingernägel, um die Blätter des Mesenteriums vom Pankreas loszulösen. Wenn dabei eine Arterie zerrissen wird und blutet, so kneift er das Gefäss mit der Pincette und windet ab.

Leider fehlt in dem Werk von Thiroloix eine genauere Beschreibung der von ihm befolgten Operationsmethoden. E. Hédon[3]) war Augenzeuge bei der Exstirpation des Pankreas durch Thiroloix und gibt eine Beschreibung und Kritik der Methode. „Diese „Methode besteht darin, zwischen den ausgestreckten „Fingern die Portio gastro splenica der Drüse zu fassen „und durch einen ununterbrochenen Zug heraus-

---

1) Thiroloix, Diabète pancréatique p. 63. 1892.
2) Thiroloix, Diabète pancréatique p. 72.
3) E. Hédon, Travaux de Physiologie p. 15. 1898.

„zureissen; auf diese Art werden die Blutgefässe in „die Länge gezogen ehe sie zerreissen, sodass die „Blutstillung gesichert ist; auf dieselbe Weise wird „mit der pars descendens der Drüse verfahren.“ Da bei diesem Verfahren mit den Blutgefässen auch die begleitenden Nerven zerrissen werden, so ist es gewiss, dass ein viel grösserer und länger dauernder Reiz ausgeübt wird, als wenn man die Blutgefässe unterbindet und die Nerven durch einen momentanen Schnitt trennt. Dies ist ein Punkt, der die starke Wirkung der von Thiroloix ausgeübten partiellen Resection des Pankreas begreiflich machte.

Eine andere mitwirkende Ursache könnte noch liegen in der Art, wie Thiroloix die Hunde narkotisirt hat. Schiff hat ja bekanntlich gefunden, dass der Zuckerstich wirkungslos ist, wenn das Thier narkotisirt ist. In diesem Zustande würde also vielleicht auch die Misshandlung der Pankreasnerven keinen Erfolg haben, weil die Reizung gefehlt hat. Leider gibt Thiroloix in seinem Werke nicht genauer an, welche Methoden der Narkotisirung er gebrauchte.

Eine höchst lehrreiche Stütze der dargelegten Auffassung haben in neuester Zeit die Untersuchungen von Dr. Hugo Lüthje[1]) geliefert. Bei angeblichen Totalexstirpationen des Pankreas erhielt er zwar auch Diabetes, der aber bei Nahrungsentziehung vollkommen verschwand. Da dies, wie ich in meiner später zu besprechenden Nachuntersuchung bewies, nach einer wirklichen Totalexstirpation nicht vorkommt, bat ich Lüthje um Auskunft und erfuhr, dass das von ihm gebrauchte Wort „Totalexstirpation“ nicht „strictissimo sensu“ zu nehmen sei. Bei mikroskopischer Nachprüfung hatten sich Reste von Pankreasgewebe ergeben, welche dem Duodenum auflagerten. Die Exstirpation war so ausgeführt worden, dass die schwieriger entfernbaren, am Duodenum und den Blutgefässen haftenden Drüsenläppchen mit dem Paquelin abgebrannt wurden. Die Reizung der Nerven, welche der Brandschorf erzeugt, ist gewiss heftig und verbürgt doch nicht die absolute Abtödtung aller Drüsenzellen. Der Diabetes, welcher nach diesem Eingriff besonders bei Nahrungszufuhr auftrat, erschien mit einer Heftigkeit, wie er noch niemals beobachtet worden ist. Dass dieser trotz Nahrungsentziehung nach der Operation auftretende starke Diabetes allmählich verschwand, hat wohl seinen Grund darin, dass die heftige Erregung der Nerven allmählich

---

1) Dr. H. Lüthje, Münchener med. Wochenschr. 1902 S. 1601. — Derselbe, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 79 S. 498. 1904; Bd. 80 S. 98. 1904. — Derselbe, Pflüger's Arch. Bd. 106 S. 160. 1905.

abklang und manche Drüsenläppchen, welche geschädigt waren, sich wieder erholten und ihre die Glykosurie vielleicht hemmende Thätigkeit ausübten.

Der heftige Durst und Hunger der von Lüthje operirten Thiere bezeugen ja ebenfalls die aussergewöhnliche Erregung des Nervensystems, welche doch wahrscheinlich von den wunden Stellen des Abdomens ausgeht.

Das zeitweilige Aussetzen der Glykosurie lehrt auch hier in einwandfreier Art, dass ausserordentlich kleine Reste von Pankreasgewebe, welche der Totalexstirpation entgangen sind, noch einen sehr grossen Einfluss auf die Zuckerausscheidung auszuüben vermögen.

Was mich in den gegebenen Auffassungen bestärkt, liegt in einem Versuche, bei dem mein College Professor Oscar Witzel die partielle Exstirpation des Pankreas in der Art ausführte, dass nur der beckenwärts vom Ductus Wirsungianus verlaufende Endtheil des Pankreas in der Bauchhöhle gelassen wurde. Während bei anderen partiellen Resectionen, die derselbe Chirurge ausgeführt hat, nicht die Spur einer Glykosurie folgte, war hier ein sehr entschiedener, lange dauernder, schliesslich aber verschwindender Diabetes eingetreten. Bei der Laparatomie hatte es sich gezeigt, dass das weibliche Thier in Folge überstandener Peritonitis vielfache derbe Verwachsungen aufwies, welche die Operation sehr erschwerten. Die mit der Lösung der Adhäsionen verbundene mächtige, vielfache und ausgedehnte Reizung hat ohne Zweifel den Diabetes erzeugt. Ich habe diesen Fall genauer beschrieben[1]).

Den soeben besprochenen ähnliche Verhältnisse ergeben sich bei den Exstirpationen des Pankreas der Frösche und Vögel. Minkowski[2]) konnte bei Fröschen durch Totalexstirpation des Pankreas keinen Diabetes erzeugen. Er operirte an 6 Winterfröschen und 10 Sommerfröschen, sodass sein Ergebniss durch zufällige individuelle Verschiedenheiten nicht erklärt werden kann. Aldehoff[3]) gibt an, 5 Tage nach der Totalexstirpation bei Fröschen eine Absonderung von 0,01 bis 0,028 g Zucker in 24 Stunden beobachtet zu haben. —

Erfolgreicher war W. Marcuse[4]).

Unter 19 Fröschen, denen er das Pankreas und kein anderes Organ exstirpirte, bekamen 12 Diabetes, der sogar am ersten bis zweiten Tage wie bei Säugethieren auftrat. Auch waren die

---

1) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 108 S. 166. 1905.

2) O. Minkowski, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 31 S. 10 des Sep.-Abdr.

3) Aldehoff, Zeitschr. f. Biol. Bd. 28 S. 293. 1892.

4) Dr. Wilhelm Marcuse, Arch. f. Physiologie 1894 S. 539.

24stündigen Urinmengen sehr erheblich, und der Zuckergehalt des Harns erreichte in maximo 0,4 Procent. Der Zucker ist durch Polarisation, Trommer's Probe und Gährung sicher gestellt.

Hier haben wir nun abermals die wichtige Thatsache, dass die Frösche, denen von Minkowski das Pankreas exstirpirt wird, keinen Diabetes bekommen, während Aldehoff zweifelhaften, Marcuse aber sehr entschiedenen Diabetes erzielt. Man sieht, es hängt von dem Operateur ab, ob die Totalexstirpation des Pankreas beim Frosch Diabetes macht oder nicht. Minkowski, der die grosse Uebung besitzt und welcher, wie er erzählt, die Anatomie des Pankreas beim Frosch genau studirt und dann die Operation so sorgfältig als möglich ausgeführt hat, bezeugt die Abwesenheit des Diabetes nach Totalexstirpation, und dieses Zeugniss ist ihm gewiss gar nicht angenehm. Desshalb hat er auch den Versuch so oft an Sommer- und Winterfröschen wiederholt. Warum Marcuse so entschiedene Wirkungen nach der von ihm ausgeführten Totalexstirpation erzielte, wird einigermaassen aufgeklärt, wenn man liest, wie er die Frösche operiert und die Bauchhöhle misshandelt hat. Marcuse berichtet selbst: „Da die bei der Exstirpation des Froschpankreas nothwendig „werdenden Nebenverletzungen [Unterbindung eines Theiles wichtiger „Lebensgefässe (?)[1]), des Ductus Choledochus und **ausgedehnte Bauch-„fellzerreissungen** (!!)] im Verein mit der **Beiseitelassung jeder „A- und Antisepsis** bei der Operation, schwere, aus dem Abductionsbild und theilweise auch aus dem Verhalten der Frösche nach der „Operation erkennbare complicirende Erkrankungen (heftige Peri-„tonitis, leichte Leberatrophie, Blutstauung im Unter-„leib) zur Folge hatte, so scheint es, als ob der durch Minkowski „an Warmblütern festgestellte, Diabetes beschränkende, ja sogar auf-„hebende Einfluss derartiger Erkrankungen (Peritonitis, Abscesse, „Nekrose der Duodenum) bei Kaltblütern nicht vorhanden sei." Höchst merkwürdig sind diese Schlussfolgerungen. Nachdem Marcuse gesehen hat, dass Minkowski trotz seiner grossen Uebung keinen Diabetes durch die Totalexstirpation des Pankreas der Frösche erzielt hatte, kommt Marcuse nicht auf die Vermuthung, dass der von ihm erzeugte Diabetes das Ergebniss der ungeheuersten Misshandlung der Bauchhöhle sein könnte.

Zur Erklärung der Widersprüche zwischen O. Minkowski und Marcuse muss man also annehmen entweder, dass wohl Marcuse die Totalexstirpation des Pankreas beim Frosche gelungen ist und kleine Reste Minkowski entgegangen sind, oder dass

---

1) Soll wohl heissen: „Lebergefässe".

Minkowski mit grösserer Schonung die Operation ausgeführt und, weil sie eben nicht so eingreifend war, keine ausreichend starke reflectorische Erregung der Zuckerbildung veranlasst hat, oder dass beide Momente im Spiele sind.

Ganz ähnliche Verhältnisse finden sich bei der Exstirpation des Pankreas der Vögel.

Minkowski[1]) berichtet: „Bei Vögeln (Tauben, Enten) kommt „nach der Pankreasexstirpation eine Zuckerausscheidung nicht zu „Stande." Nun setzt Minkowski selbst hinzu: „Das Pankreas „ist bei diesen Thieren sehr viel leichter zugängig als bei den Säuge- „thieren. Die lange, bis ans kleine Becken herabreichende Schlinge „des Duodenums, welche zwischen ihren beiden Schenkeln das „Pankreas einschliesst, ist sehr frei beweglich und kann mit Leichtig- „keit durch einen kleinen Schnitt herausgezogen werden, welcher „entweder in der Linea alba oder quer unter dem unteren Rande „des Brustbeins angelegt wird. Indessen ist es auch hier nicht „leicht, das Organ vollständig zu entfernen, ohne eine zur Nekrose „führende Ernährungsstörung des Darmes zu bewirken. Die mit „besonderen Ausführungsgängen versehenen 3—4 Lappen der Drüse „verlaufen zu beiden Seiten des Mesenterialblattes in innigster Ver- „bindung mit den Gefässen, welche den Darm versorgen. Sie müssen „unter Schonung dieser Gefässe vorsichtig abpräparirt werden, wobei „die zur Drüse ziehenden Seitenäste der Gefässe mit sehr feinen „Fäden unterbunden werden müssen u. s. w."

„Es gelang mir auf diese Weise, 3 Tauben und 2 Enten nach „vollständiger Pankreasexstirpation am Leben zu erhalten. — — „Eine Ente wurde am 7., die andere am 18. Tage nach der Pankreas- „exstirpation getödtet. Bei der Section wurde, wie zu erwarten war, „keine Spur von Pankreasgewebe mehr gefunden." „Kein einziges „dieser Thiere hatte auch nur vorübergehend Zucker im Harn „ausgeschieden. Alle zeigten die bereits aus den Versuchen von „O. Langendorff[2]) bekannten Störungen der Verdauung (mangel- „hafte Resorption der Fette und Amylaceen), aber selbst nach reich- „licher Fütterung mit Brod und Kartoffeln, einmal selbst nach Zufuhr „von 15 g Rohrzucker und ein anderes Mal nach Verabfolgung von „15 g Traubenzucker, war kein Zucker in den Excrementen nach- „weisbar. Im Blut fand sich bei der einen Ente am 18. Tage nach „der Pankreasexstirpation nur 0,136 % Zucker, also eine ganz „normale Menge." Diese Versuche wurden von Dr. Weintraud

1) O. Minkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 31 S. 9. Sep.-Abdr. 1893.

2) O. Langendorff, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abth. 1879. S. 1—35.

und Prof. Langendorff wiederholt und bestätigt[1]). Dass das Pankreas der Vögel sich nicht grundsätzlich von dem der Säuger unterscheidet, haben weitere Forschungen bewiesen.

Zuerst wäre zu beachten, dass nach den Untersuchungen von O. Langendorff die Totalexstirpation des Pankreas beim Habicht Glykosurie erzeugte. Dr. Weintraud hat den Versuch beim Falken mit positivem Erfolg wiederholt. „Er beobachtete danach „eine Glykosurie, welche bis zu dem am 10. Tage nach der Opera- „tion erfolgten Tode anhielt. Bei Fleischfütterung wurden bis „0,127 g, nach Fütterung mit etwas Amylum 0,214 g Zucker in „der 24stündigen Harnmenge entleert."

Die Deutung der auffallenden Thatsache, dass die Exstirpation des Pankreas bei den Körner fressenden Vögeln keinen Diabetes erzeugt, wurde durch die von Weintraud[2]) ausgeführten Nachprüfungen wesentlich gefördert. Er nahm bei 9 Enten die totale Pankreasexstirpation vor; nur in einem Falle trat Zuckerausscheidung auf von 0,71 g; bezeichnender Weise starb aber das Thier schon am Tage nach der Operation. — 7 Mal wurde nicht bloss das Pankreas, sondern auch die Duodenalschlinge entfernt, in 2 Fällen trat Glykosurie auf; das eine Thier, dem ausserdem die Milz exstirpirt war, lebte 19 Tage und entleerte täglich bis 0,84 g Zucker im Urin. — Weintraud sah auch einmal nach Entfernung des Pankreas und der beiden Blinddärme Glykosurie auftreten bei einem Thier, welches 3 Tage die Operation überlebte. — Auffallender Weise bewirkte die Entfernung des Pankreas mit Milz oder mit Blinddärmen keine Glykosurie. Ebenso wenig die alleinige Entfernung von Duodenum, Blinddarm oder Milz.

Im Ganzen waren von 19 Versuchen an Enten 4 positiv und 15 negativ ausgefallen.

Besonders wichtige Forschungen verdanken wir Dr. W. Kausch[3]). An mehr als 100 Enten und Gänsen hat er die Totalexstirpation des Pankreas ausgeführt, ein reiches und werthvolles Material gesammelt, aber leider oft genug die Versuchsbedingungen nicht genau genug angegeben, um eine sichere Kritik zu ermöglichen. Das Ergebniss von Kausch's Versuchen besteht darin, dass nach Exstirpation des Pankreas kein Diabetes entsteht. Sobald aber ausser dem Pankreas auch noch der Dünndarm weggenommen wird, stellt sich zwar nicht Glykosurie, aber gesteigerter Zuckergehalt des

1) O. Minkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 31 S. 10. Sep.-Abdr. 1903.

2) Weintraud, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34 S. 303.

3) W. Kausch, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 37 S. 274. 1896.

Blutes ein, der sich nur zuweilen mit Glykosurie paart und trotz Polyphagie mit Gewichtsabnahme verbunden ist. Die Bedeutung dieser Thatsachen entgeht Kausch nicht. Denn er sagt[1]): „Zum „Schlusse ist noch die Frage zu beantworten, ob der Diabetes der „Vögel wirklich in Folge der Ausschaltung des Pankreas zu Stande „kommt oder ob nicht die Entfernung des Duodenums mit daran „betheiligt ist. Man kann diesen Einwurf gewiss machen.“ — — — „Ich halte es, wie bereits bemerkt, bei Enten und Gänsen für un„möglich, das Pankreas total zu entfernen, ohne die Duodenalgefässe „mitzunehmen.“ Wo das Pankreas nach vorn stumpf zu enden scheint, läuft, nach Kausch, bei genauerer Prüfung „ein spitz zu„laufender schmaler Zipfel — noch etwa 1 cm oralwärts, dicht „ventral den Gefässen anliegend ungefähr bis zu der Stelle, wo sich „die Vena pancreat. duod. mit anderen grossen Darmvenen zur „Pfortader vereinigt“ [2]).

Nachdem Kausch bewiesen hat, dass die Vollständigkeit der Pankreasexstirpation bei Enten und Gänsen nur möglich ist, wenn gleichzeitig das Duodenum mit den Duodenalgefässen resecirt wird, muss man, da Minkowski dies versäumt hat, zugeben, dass seine negativen Erfolge sich aus der Unvollständigkeit der Exstirpation erklären. Bedenkt man, wie gross das Interesse Minkowski's war, auch bei den Vögeln den Pankreasdiabetes zu erzeugen, und wie viel Uebung in der Operation der Exstirpation er erlangt haben musste, so erkennt man, dass winzige Reste des Pankreas oft genügen, um den Eintritt des Diabetes zu verhindern. So wird es sich wohl erklären, dass auch Weintraud nach Exstirpation des Pankreas mit dem Duodenum doch nicht immer Diabetes erzeugen konnte.

Das wichtigste Ergebniss von Kausch besteht in dem Nachweis, dass nach Exstirpation von Pankreas und Duodenum zwar nicht regelmässig Glykosurie, wohl aber Hyperglycaemie eintritt. Beim Vogel ist also die Niere entweder schwerer für Zucker durchlässig, oder es befindet sich der Zucker in einer chemischen Bindung im Blute. Während bei normalen Enten nach Kausch[3]) der Zuckergehalt 0,14 % beträgt, steigt derselbe nach Exstirpation von Pankreas und Duodenum sehr und kann 0,7 % und mehr erreichen. Da Kausch aus seinen Zahlen für den Zuckergehalt des Blutes sehr wichtige Schlüsse zieht, muss doch beachtet werden, dass seine

---

1) W. Kausch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 37 S. 223. 1896.
2) W. Kausch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 37 S. 278. 1896.
3) W. Kausch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 37 S. 284. 1896.

analytische Methode nur als eine etwas ungenaue Annäherung an die Wahrheit betrachtet werden kann.

Eine grössere Vertiefung erfahren unsere Einsichten, wenn wir noch die Folgen der wirklich totalen Exstirpation des Pankreas untersuchen.

Weil die totale Exstirpation des Pankreas immer von dauernder Glykosurie gefolgt ist, was bei der partiellen Exstirpation nicht der Fall ist, hat Minkowski die Lehre aufgestellt, dass es sich um zwei wesentlich verschiedene Krankheiten handle. Die vorübergehende Glykosurie ist eine traumatische Neurose, die nach Totalexstirpation eintretende, aber eine auf chemischer Störung des Kohlehydratstoffwechsels ruhende Erkrankung, welche allein den Namen Diabetes verdient. Dieser Auffassung haben sich die ersten Autoritäten auf diesem Gebiete, wie E. Hédon und J. Thiroloix, auf das Entschiedenste angeschlossen. Dass die nach partieller Exstirpation auftretende Glykosurie nicht als traumatischer Diabetes aufgefasst werden darf, ist von mir bewiesen worden. Die erste Unterscheidung Minkowski's der beiden Krankheiten ist also unzulässig. — Es ist ferner eine Verleugnung der Wahrheit, wenn man nicht zugeben will, dass alle nur denkbaren Uebergänge von der vorübergehenden zur dauernden Glykosurie vorkommen. Ebenso gewiss ist, dass nach totaler Exstirpation des Pankreas keine einzige Stoffwechselstörung vorkommt, welche nicht auch nach partieller Exstirpation schon beobachtet worden ist. Die durch Pankreasexstirpation erzeugte Gesundheitsstörung ist also immer dieselbe Krankheit, aber von verschiedener Intensität. Auch der nach partieller Exstirpation auftretende „vorübergehende“ Diabetes dauert oft sehr lange, viele Wochen lang, wie die von Lüthje veröffentlichten Fälle bezeugen, und bei dem nach Totalexstirpation auftretenden Diabetes überlebt das Thier den Eingriff zu kurze Zeit, um mit absoluter Sicherheit behaupten zu können, dass die Glykosurie niemals vorübergehen könne. Es bleibt eben nach meinen Erfahrungen gewiss, dass die Ursache des schnell nach Totalexstirpation folgenden Todes die eiternde Wunde ist. Ebenso sicher liegt in der ganzen Literatur nicht ein einziger Fall vor, bei dem ein pankreasloses Thier ohne eiternde Wunde länger beobachtet wurde. Ich denke hier auch sowohl an die Pfropfungsversuche Minkowski's sowie an den Sandmeyer'schen Diabetes, worüber ich später genauer berichten werde.

Die in der Literatur hervortretenden Widersprüche machten

eine neue Untersuchung nöthig, um die wahren Symptome des Diabetes festzustellen, welcher die Folge einer zweifellos totalen Exstirpation des Pankreas ist.

Begünstigt war ich dadurch, dass mir einer der grössten jetzt lebenden Meister der Chirurgie Herr Prof. O. Witzel zur Seite stand und die Totalexstirpation des Pankreas selbst vollzog, während ich den physiologischen Theil der Arbeit übernahm.

Wir verzeichnen 13 Totalexstirpationen des Pankreas beim Hunde mit dem Ergebniss, dass stets Diabetes auftritt, der trotz absoluter Nahrungsentziehung bis zum Tode des Thieres, ohne jemals auszusetzen, anhält. In einem Falle überlebte der Hund die Totalexstirpation 16 Tage, in einem anderen Falle 19 Tage. In jenem am genauesten untersuchten Falle hat Herr Professor Moritz Nussbaum die Güte gehabt, nach dem Tode die Section auszuführen und dann durch Serienschnitte des Duodenums und des Mesenteriums die absolute Abwesenheit jeder Pankreaszelle festzustellen. College Nussbaum hat mir die ausgezeichnet schönen von ihm gefertigten Präparate zur Prüfung vorgelegt. Es ist das desshalb sehr wichtig, weil allgemein angenommen wird, dass eine absolut vollständige Exstirpation des Pankreas unmöglich sei. So spricht sich auch Thiroloix[1]) aus, einer der erfahrensten Forscher auf diesem Gebiete. Ebenso E. Hédon[2]), ein ausgezeichneter Kenner des Diabetes, der Hunderte von Exstirpationen selbst ausgeführt hat.

Man sollte ja meinen, dass mikroskopische Reste von Pankreasgewebe, welche der Totalexstirpation entgehen, keine praktische Bedeutung haben können. Wenn ich aber das Verhalten der von Oscar Witzel operirten Hunde mit den gewöhnlichen Schilderungen vergleiche, muss ich schliessen, dass jene Reste nicht vollständig exstirpirten Pankreasgewebes sich noch sehr entschieden bemerkbar machen. Wie schon Wilhelm Sandmeyer[3]) richtig hervorhebt, fehlen nach Totalexstirpation — was erstaunlich wichtig ist — Polydypsie, Polyphagie, Polyurie oder sind in nur geringem Maasse vorhanden. Sie sind, wie Sandmeyer ausdrücklich betont, das Zeichen der partiellen Exstirpation.

Nicht jede partielle Exstirpation erzeugt den unstillbaren Durst und Hunger mit riesiger Harnabsonderung. Das Wesentliche liegt in der Art des operativen Eingriffes und der Lage der nicht vollständig exstirpirten Reste.

---

1) J. Thiroloix, Diabète pancréatique p. 95. 1892.
2) E. Hédon, Travaux de Physiologie 1898 p. 39, 71, 74.
3) W. Sandmeyer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 29 S. 94. 1892.

Von sehr grosser Wichtigkeit ist, dass Paul Schultz und Georg Zülzer[1]), welche in neuester Zeit 28 Totalexstirpationen des Pankreas ausgeführt haben, „in nicht einem einzigen Falle die „Symptome der Polydipsie, Polyphagie und Polyurie beobachtet“ und damit den „Beweis der absoluten Vollkommenheit“ ihrer Totalexstirpationen erbracht zu haben glauben. Desshalb wird mir dann, weil O. Witzel die chirurgische Arbeit für mich gethan hat, vorgehalten, „dass die Geschicklichkeit eines Experimentalphysiologen „zur Ausführung der von Minkowski angegebenen Operation genügt“. Sie sprechen ihre Ansicht noch weiter dahin aus, dass ihnen „hierin auch andere Fachcollegen auf Grund eigener Erfahrungen beistimmen“. Dieses Selbstbewusstsein ist nur das Ergebniss der Unkenntniss der hier zu beachtenden Verhältnisse. Denn derselbe Minkowski mit v. Mering schreiben über die Folgen der Totalexstirpation des Pankreas:

„Neben der andauernden Zuckerausscheidung beobachteten wir „an den operirten Thieren auch alle übrigen Symptome, welche der „schweren Form des Diabetes mellitus beim Menschen zukommen:

„Zunächst zeichneten sich die Hunde nach der Pankreas„exstirpation — falls sie nicht etwa von irgend einer complicirenden „Erkrankung betroffen waren — durch eine abnorme **Gefrässigkeit** „und ein abnorm gesteigertes **Durstgefühl** aus. Mit einer ausser„ordentlichen Gier stürzten sie sich zu jeder Zeit auf die dargebotene „Nahrung, auch wenn sie kurz vorher reichlich gefüttert waren, und „unausgesetzt spähten sie nach jedem Tropfen Wasser, den sie er„reichen konnten. Oft genug verschlangen sie ihre eigenen Fäces, „die allerdings, wie später noch erwähnt werden soll, reichliche „Mengen von unverdauten Nahrungsstoffen zu enthalten pflegten.

„Entsprechend der gesteigerten Wasserzufuhr bestand auch eine „erhebliche **Polyurie.** So entleerte ein Hund von 7 kg Gewicht „täglich 1000 bis 1200 ccm Harn, ein anderer von 10 kg 1600 bis „1700 ccm in 24 Stunden u. s. w.“ [2])

Diese Beschreibung beweist nun doch nicht bloss nach Sandmeyer und mir, sondern auch nach Paul Schultz und Georg Zülzer, dass die von Minkowski ausgeführten Exstirpationen des Pankreas im strengsten Sinne auch keine totalen waren. Es ist ja, wie ich oben gezeigt habe, die Unvollständigkeit der von Min-

---

1) Paul Schultz und Georg Zülzer, Centralbl. f. Physiol. 1905 S. 2.

2) v. Mering und O. Minkowski, Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation S. 9 u. 10. Leipzig 1889.

kowski bei Vögeln ausgeführten sogenannten Totalexstirpationen durch Kausch bewiesen.

Gerade hier ist es nothwendig, auf das Schärfste nochmals ferner hervorzuheben, dass in den letzten Jahren die erfolgreichsten Forschungen auf dem Gebiete des Pankreasdiabetes von H. Lüthje herrühren, dem der angesehene Professor der Chirurgie Küttner beistand. Die Untersuchungen Lüthje's sind als „Totalexstirpationen" des Pankreas veröffentlicht und wurden doch offenbar von Lüthje und Küttner hierfür gehalten. Erst die nachträgliche mikroskopische Untersuchung ergab, dass die Exstirpation keine totale war, da sich Reste vom Pankreasgewebe auf dem Duodenum nachweisen liessen. Diese winzigen Reste hatten aber genügt, eine zeitweilig aussetzende Glykosurie zu erzeugen und die Lebensdauer des Hundes ganz ausserordentlich zu verlängern. Lüthje hat also, während er mit einem pankreaslosen Thiere zu arbeiten glaubte, in der That im Wesentlichen den Sandmeyer'schen Diabetes vor sich gehabt und verdankt diesem ungewollten Umstand seine Erfolge.

Es ist also bewiesen, dass wenigstens sehr viele sogar von den Specialforschern als Totalexstirpationen beschriebene keine absoluten waren.

Paul Schultz und Georg Zülzer glauben aber in ihrer vorläufigen Mittheilung den Beweis geliefert zu haben, dass sie das Pankreas total zu exstirpiren verstehen, weil sie nach 28 Totalexstirpationen nicht ein einziges Mal Polyphagie, Polydipsie, Polyurie beobachteten. Paul Schultz und Georg Zülzer wissen doch sicher so gut wie irgend Jemand, dass unendlich oft nach Partialexstirpation des Pankreas schwache Glykosurie oder gar kein Diabetes eingetreten ist, und zwar ohne Polyphagie, Polydipsie, Polyurie. Sie haben sich mit mir überzeugt, dass das auch bei Totalexstirpation nicht beobachtet wird. Polyphagie und Polidypsie beweisen also die Unvollständigkeit der Exstirpation; das Fehlen der Polyphagie und Polydipsie verbürgt aber nicht die Vollständigkeit derselben.

Ich glaubte also, dass ein ausgezeichneter Chirurg, welcher jede Woche mehrere Laparatomien am Menschen auszuführen hat, die grössere Bürgschaft des glücklichen Erfolges mit sich bringt als irgend ein Physiologe. Ich musste mich gegen den Einwand sichern, falls ich selbst die Totalexstirpation ausgeführt hätte, dass ein besserer Chirurg als ich vielleicht einen pankreaslosen Hund hergestellt haben würde, der vom Diabetes frei geblieben wäre.

Da O. Witzel also den durch die mikroskopische Untersuchung und das Verhalten der Thiere gesicherten Beweis absolut vollständiger

Pankreasexstirpation geliefert hatte, begrüsste ich es mit Dank, dass er die Technik seines Verfahrens genauer beschrieben hat. Ich lasse dieselbe sofort mit Witzel's[1]) Worten folgen.

Technik der Pankreasexstirpation beim Hunde.

„Die Eingriffe an der Bauchspeicheldrüse, welche von mir auf Wunsch E. Pflüger's für seine Forschungen über den Pankreasdiabetes an Hunden ausgeführt wurden, waren totale und partielle Exstirpationen des Organes, in einigen Fällen mit primärer oder secundärer Resection des Duodenums.

Selbst dem mit geschulter Assistenz arbeitenden Chirurgen bietet die Durchführung der Eingriffe nicht unerhebliche Schwierigkeit. Einige Misserfolge werden für Jeden unausbleiblich sein, der zum ersten Male an die experimentelle Chirurgie des Pankreas herantritt. Zur Vermeidung derselben, insbesondere zur Verhütung einer Nekrose des Duodenums bei wirklich sicherer Totalentfernung des Organes sind sehr verschiedene Vorschläge gemacht worden. Das Bestreben, die Lebensfähigkeit des Darmes und somit die Thiere zu erhalten, hat die meisten Untersucher dazu geführt, Verfahren zu wählen, bei denen abgebundene oder kauterisierte Drüsenreste am Duodenum verbleiben und der späteren Verödung überlassen werden. Als Totalexstirpationen dürfen solche Eingriffe nicht, wie vielfach bisher, angesehen und zu wichtigen principiellen Folgerungen verwerthet werden.

Angesichts der grossen Mühewaltung, welche dem physiologischen Untersucher nach dem Eingriffe bevorsteht, muss demselben chirurgisch gewährleistet sein, dass die Prämissen seiner Beobachtungen und Forschungen verlässlich erfüllt sind. — Zu Nutz und Frommen der Fachgenossen, welche fürderhin an die Eingriffe herantreten sollten, sind auf E. Pflüger's Anregung die folgenden Seiten geschrieben.

Für die Pankreasoperationen eignen sich besonders Hunde unter Mittelgrösse, 8—10 kg schwer. Von mehreren Autoren werden junge Thiere empfohlen, bei denen die Verbindung des Pankreaskopfes mit der Pars pylorica duodeni nicht so innig sein soll. Das Thier fastet wenigstens einen Tag vor dem Eingriffe.

Die Operation wird in gleicher Weise vorbereitet und durchgeführt, wie das bei einer Laparotomie am Menschen geschieht. Wir müssen uns dabei stets gegenwärtig halten, dass auch der geringste Fehler in Hinsicht auf den Eintritt einer Infection voll

1) O. Witzel, Pflüger's Arch. Bd. 106 S. 173. 1905.

verderblich sein wird, da auf die natürlichen Mittel der Abwehr und des Ausgleiches, die der gesunde Körper gegenüber den operativen Schädigungen zur Geltung bringt, hier wegen der künftigen Störung des Zuckerstoffwechsels nicht zu rechnen ist.

Die Säuberung des Thieres beginnt schon einige Tage vor dem Eingriffe. Dasselbe wird am Bauch und an der Brust so kurz als möglich geschoren und wiederholt in warmem Wasser mit reichlicher Schmierseifenverwendung gebadet, zuletzt noch einige Stunden vor der Operation. Leider lässt sich die Rasur erst an dem narkotisirten, auf dem Tisch festgebundenen Thiere ausführen. Eine reichliche Ueberschwemmung mit sterilisirtem warmem Wasser muss nach derselben peinlich die Härchen entfernen.

Die weitere Vorbereitung der Haut des Operationsgebietes, diejenige der Instrumente, Fäden, Compressen u. dergl., die des Operateurs und seiner Gehilfen geschehen nach den allgemein geltenden Regeln. Wir gebrauchen auch bei den Thieroperationen den von mir empfohlenen Gesichtsschleier, um die Wunde vor den Mikroben unserer Nase und unseres Mundes zu schützen.

Die neuere Chirurgie legt besonderen Werth darauf, bei den Manipulationen von den Geweben alle Schädlichkeiten fernzuhalten, welche die Lebensfähigkeit der Zellmassen gefährden. Man wendet kein Antisepticum an; denn ein jedes wirkt, wenn auch nur ganz oberflächlich, im Sinne einer Aetzung. Es wird sterilisirte 0,8 %ige Kochsalzlösung von Körperwärme gebraucht. Eintrocknung und Abkühlung sind sorgfältig zu verhüten. Man unterlässt alles grobe Wischen, Zerren und besonders das Quetschen von Geweben. Mit ganz besonderer Sorgfalt haben wir bei der Pankreasexstirpation nun unter Hinsicht auf den künftigen Diabetes unserer Versuchsthiere zu verfahren. Der kleinste Gewebsheerd mit herabgesetzter Vitalität muss Ausgang für weithingehende Eiterungen jauchigen Charakters werden. Die Combination von Diabetes und Sepsis mit der schweren Störung der Verdauungsfunctionen muss ein schnelles Ende der Thiere herbeiführen. — Besondere Beachtung verdienen in dieser Hinsicht die Unterbindungen und Umstechungen. Das nie sicher zu sterilisirende Catgut darf überhaupt nicht in Anwendung kommen. Es wird Seide gebraucht in feinsten Fäden, nur durch Kochen sicher sterilisirt, nicht imprägnirt mit einem Antisepticum, das einen Aetzungsheerd erzeugen würde. Kleine Gefässe können kurz torquirt werden, um möglichst wenig Fremdkörpermaterial in Form der Ligaturen zu implantiren. Sorgfältig ist darauf zu achten, dass während des Eingriffes nicht durch Retraction blutender Gefässe

Hämatome entstehen, dass nicht später durch die Unruhe der Tiere beim Erwachen Nachblutungen, zumal auch aus nicht versorgten Venen, eintreten. — Die Erfüllung dieser Forderungen ist gerade bei unseren Experimenten ausschlaggebend für den Erfolg; sie ist nur möglich bei geschulter Assistenz.

Die Narkose muss eine gleichmässige und ruhige sein. Unsere sonst geübte Morphium-Aethernarkose (Injection von 0,01 bis 0,03 Morphium eine Stunde vor der Operation, Betäubung mit Aether nach der Tropfmethode) hat sich auch bei Hunden bewährt.

Die Technik des Eingriffes hat im Speciellen besonders die Gangrän des Duodenums zu verhüten. — Der Kopf des Pankreas ist, zumal beim Hunde, mit dem Anfangsteile des Duodenums in fester Weise verbunden. Er bildet vielfach eine kurze Rinne, in welcher der Darm mit seiner Concavität, oft über die Hälfte seiner Circumferenz hinaus, eingebettet liegt. Weitere, flache Fortsätze schieben sich noch von den Rändern der Rinne her nach rechts hinüber unter der Serosa zur Convexität des Darmes hin. Die Totalexstirpation des Pankreas beim Hunde würde ohne Darmresection in Folge dieser beim Menschen nicht so ausgedehnten Auflagerung zu den Unmöglichkeiten gehören, wenn nicht das Duodenum unseres Versuchsthieres relativ viel länger und sehr viel beweglicher als beim Menschen wäre. Es besitzt beim Hunde eine Mobilität, wie etwa die oberste Jejunumschlinge des Menschen.

Eine richtige Würdigung der Gefässverhältnisse ist für das Gelingen des Eingriffes von entscheidender Bedeutung. — Das Duodenum wird mit dem Pankreas gemeinsam versorgt von einer Arteria pancreatico-duodenalis superior und einer inferior, deren Stromgebiete in der Gegend der Drüsenausführungsgänge zusammentreffen, da, wo der Kopf der Drüse am innigsten den Darm umfasst. Das hier dicht in einander greifende, dem Darm aufliegende Endastwerk darf weder örtlich allseitig zu stark lädirt noch durch beiderseitige an den Stämmen vorgenommene Unterbindung ausgeschaltet werden, sonst wird, trotz der in der Darmwandung besonders submucös vorhandenen Anastomosen, das Duodenum brandig. — Relativ einfach für den Eingriff sind die Verhältnisse der Art. pancreatico-duodenalis inferior. Aus der Art. mesaraica sup. entspringend, theilt sie sich gewöhnlich frühzeitig so, dass der zur Pars libera descendens duodeni verlaufende Ramus pancreaticus inf. unterbunden werden kann ohne Gefährdung des Blutlaufes in dem Ramus duodenalis inferior, welcher weithin frei am Rande des Duodenum hinzieht. Anders, schwieriger und zugleich unregelmässiger ist die Versorgung von oben, der Arteria pancreatico-duodenalis superior her, die aus der

Arteria gastroduodenalis, durch den vorliegenden Pankreaskopf gewöhnlich ganz verdeckt, entspringt. Nicht immer gabelt sich aus einem kurzen gemeinsamen Stamme deutlich ein Ramus pancreaticus superior ab, der dann zwischen zwei vorsichtig, möglichst entfernt von der Gabelung, angelegten Ligaturen zu durchtrennen wäre. Sonst verläuft der gemeinsame Stamm, nach rechts und links in kurzer Folge Aeste abgebend, anfänglich in einer hinteren Rinne des Pankreas, dann in der Substanz des letzteren nach der Einmündung des Ductus Wirsungianus hin. Letzterer erscheint oft wie von einem Rete vasculosum umsponnen. Diesen Stamm möglichst weit nach unten durchgängig zu erhalten, ist die schwierige, durch Vermeidung der Gangrän des Duodenums sich belohnende Aufgabe. 1 cm nach oben vom Ductus Wirsungianus wird gewöhnlich die Ligatur des Stammes doch nothwendig. Weiter hinab gelingt die Auslösung der Aestchen unter Herausnahme der Drüsenläppchen in der Regel nicht. Die Gefässe reissen schliesslich ein oder werden mechanisch so beleidigt, dass sie thrombosiren müssen. — Die Kocher'sche Sonde wird bei dieser minutiösen Auslösung nicht mehr missen wollen, wer sie, mit ihrer Spitze von der Masse der Läppchen nach den Rändern hin streichend, zur Isolirung der gefässführenden Stränge ein Mal benutzt hat.

Die Ausführung einer Totalexstirpation des Pankreas würde sich nun folgendermaassen gestalten.

Eröffnung der Bauchhöhle:

Der Schnitt verläuft in der Mittellinie vom Processus ensiformis bis zum Nabel abwärts oder noch etwas tiefer links an demselben vorbei. Er dringt glatt durch die Haut und die oberflächliche Fascie in dem Zwischenraum zwischen den Längswülsten der Musculi recti in die Tiefe, bis sich in ganzer Ausdehnung ein reichlicher Wulst grauen, präperitonealen Fettes in die Wunde legt. Diese Fettlage wird dann sammt dem Bauchfelle gespalten und beiderseits über die Wundränder nach aussen umgelegt, mit einigen Klammern an den Rändern des Schlitztuches befestigt. So gewinnt man zwei seitliche Längslappen, die während die Eingriffes zum Schutze dienen, später, vor Schluss des Bauchschnittes, exstirpirt werden.

Orientirung über die anatomischen Verhältnisse des Pankreas:

Man fasst den durch den Verlauf seiner Randarterien leicht kenntlichen Magen an seinem Pylorusteil, geht über letzteren hinaus

zum Duodenum und zieht dieses aus der Wunde heraus, einen weiteren Darmprolaps verhindernd durch Einschieben einer grossen, feuchten Compresse unter die Ränder des Bauchschnittes. In der Concavität der Darmschlinge wird der Kopftheil des Pankreas sichtbar, weissgelb, mit seinen an der Oberfläche winkelige Felder bildenden Läppchen. Die Pars libera descendens des Pankreas wird angezogen, um ihre Beziehung zum Duodenum und die Art der Theilung der Arteria pancreatico-duodenalis inf. zu erkennen. In den seltenen Fällen, wo auch die Pars descendens des Pankreas innig mit dem Duodenum verbunden ist, lässt sich diese Drüse nicht ohne Darmresection total exstirpiren. — Sind die Verhältnisse die gewöhnlichen, dann werden die unteren, zur Controlle herausgezogenen Theile wieder versenkt; der obere Theil des Duodenums wird dagegen nach rechts hin stetig immer mehr unter starker seitlicher Verdrängung des linken Wundrandes angezogen: es erscheint in dem sich öffnenden Spalte der ganze Kopf des Pankreas, sein Körper, und allmählich der nach hinten gegen die Milz gerichtete Schwanz der Drüse.

Auslösung des Pankreas:

Wir haben genau die Grenzen des Organes inne zu halten, den beim Anziehen sich bildenden Rändern zu folgen und jede Nebenverletzung zu vermeiden. Kein Gefäss, kein gefässführender Strang darf durchtrennt werden ohne vorherige sichere Isolirung und Unterbindung. Jede Abweichung von dieser Regel führt zur Hämatombildung in den Geweben durch Blutung aus retrahirten Gefässen, zur Nothwendigkeit, grössere Gewebspartien zu fassen und, sonst zu schonende, grössere Gefässe in die Ligaturen und Umstechungen hinein zu nehmen.

Mit der Spitze der Kocher'schen Kropfsonde oder einer fest geschlossenen anatomischen Pincette durchtrennen wir, am äussersten Ende des Schwanzes beginnend, die deckende Bindegewebslage auf dem Pankreas parallel zu dem sich einstellenden Rande, nahe demselben, aber stets über die Drüsensubstanz streichend. Die einzelnen Läppchen springen hervor, die gefässführenden feineren und gröberen Stränge isoliren sich bei stetigem leisem Zug am Pankreas von selbst und werden mit feinster Seide ligirt. Für die kleinsten Gefässe genügt die Ligatur nach dem Bleibenden hin; im Uebrigen wird vor der Durchtrennung doppelt unterbunden, da das Anhängen von Klemmen an die Drüse die Hantirung und die Uebersicht erschwert. Oft genügt je eine Unterbindung am Ende, am oberen und unteren

Rande bei der Freimachung bis zum Kopftheil hin. Die grossen Milzgefässe kommen gewöhnlich gar nicht deutlich zu Gesicht.

Jetzt wird die Pars descendens des Pankreas in Angriff genommen. Ihre Auslösung unterliegt nach Unterbindung des Ramus pancreaticus inf. keiner Schwierigkeit.

Die Durchführung des letzten und schwierigsten Theiles, die Isolirung des Pankreaskopfes, ist nur möglich nach weiterer klarer Orientirung. Wir ziehen das ganze Duodenum und die Pars pylorica des Magens zusammen mit dem in seinen Endtheilen freigemachten Pankreas heraus und stopfen ringsum, jedoch ohne zu starken Druck, das Vorgezogene mit grosser feuchtwarmer Compresse ab. Die Drüse wird mit ihren Enden nach rechts umgelegt, um Einsicht in die Gefässvertheilung an der hinteren Seite des Kopfes zu gewinnen. Ein gut ausgeprägter Ramus pancreaticus wird möglichst fern von der Gabelung der Gastroduodenalis zwischen zwei sicher angelegten Fäden durchtrennt. Wir verfolgen den Ramus duodenalis superior, mit der Spitze der Kropfsonde die Drüsenläppchen von den Gefässchen wegschiebend. Die Nothwendigkeit der Ligatur eines versehentlich verletzten Stämmchens nahe am Ramus setzt die Fortdauer der Circulation in letzterem, die Lebensfähigkeit des Darmes in Frage! Wir gelangen bei der Verfolgung des Ramus in die Tiefe des Kopfes und hören hier vorläufig auf. Die über den Darm sich legenden Ränder des Pankreaszweiges werden jetzt — erst vorn, dann hinten — zurückgeschoben, stets unter Schonung der von oben über den Darm zu den Rändern schräg ziehenden Gefässe. Immer besser wird der Pankreaskopf beweglich. Wir unterbinden — oft unbewusst — den feinen Strang des oberen Nebenausführungsganges und kommen dann unter Abhebung des Ganzen an das Rete vasculare, welches den Hauptgang umgibt. Man braucht dasselbe nicht oben zu schonen; es genügt, wenn der von unten her versorgte Theil intact bleibt. Der Ramus duodenalis sup. wird doppelt unterbunden, der Stiel des Ductus Wirsungianus gefasst, nach dem Darm zu ligirt, dann durchtrennt und mit einigen feinsten Fäden, nach Lembert, übernäht. — Der Darm zeigte wohl vorübergehend stärkere venöse Injection; er bewegt sich jetzt, losgelassen, lebhaft peristaltisch, gewinnt überall rosige Färbung und wird einfach versenkt. — Der Ductus choledochus kam während der Operation nicht zu Gesichte.

Schluss der Bauchwunde:

Die Abschlusscompresse wird herausgenommen und, nachdem wir uns nochmals der exacten Blutstillung versichert haben, durch

eine kleinere warme Compresse ersetzt, welche die Eingeweide während der Naht zurück zu halten hat. — Die Längslappen des zum Schutze der Wunde nach aussen umgelegten präperitonealen Fettwulstes dürfen nicht in die Bauchnaht genommen werden. Da, wo sie sich innen beiderseits scharf absetzen, werden sie umschnitten, während man gleichzeitig das Bauchfell mit Hakenklammern fasst, um sein Zurückweichen zu verhindern. — 4—5 Silberdrahtnähte, die inneren Schichten mit Ausnahme der Haut umfassend, werden angelegt und nach Herausnahme der Compressen zusammengedreht. Die Enden werden sorgfältig in den Wundspalt hineingedrückt. Es folgt eine fortlaufende Naht der oberflächlichen Fascie, dann der Haut mit feinem Silberdraht. Eine Collodiumwatteschicht deckt die Wunde.

Das Thier, dessen Abkühlung während der Operation möglichst zu verhüten ist, wird in recht warme Decken gehüllt und in seinen Kasten gelegt.

Bei genauer Befolgung des vorstehend geschilderten Verfahrens gelingt es, die Gangrän des Duodenums zu vermeiden bei sicherer Entfernung der ganzen Drüse. — Wenn unter Wegfall der Drüsenausscheidung in den Darm hinein die „innere Secretion“ eines Theiles der Drüse gewünscht wird, dann wird man, partiell exstirpirend, das untere Ende der Pars descendens des Pankreas in seiner Gefässverbindung lassen, also den Ramus pancreaticus inf. nicht unterbinden. Im Uebrigen vollzieht sich die Exstirpation in der beschriebenen Weise. Zum Schluss wird die Abtrennung vorgenommen, nachdem mit einer kräftigen Klemmzange das Drüsengewebe in der Trennungslinie quer durchquetscht wurde. Der Pankreasrest wird einfach versenkt und verödet allmählich zu einem runden Bindegewebsklumpen, oder er wird vor Schluss der Bauchwunde unter das abgehobene Bauchfell gelagert, um später leicht und sicher herausgenommen werden zu können.“

Die Ergebnisse der Totalexstirpation.

In erster Linie ist hervorzuheben, dass in unseren Versuchen der Diabetes immer in den ersten 24 Stunden eintrat und allmählich abnehmend bis zum Tode andauerte, ohne jemals auszusetzen, obwohl keinerlei Nahrung gereicht wurde. Nur Wasser stand den Hunden nach Belieben zur Verfügung. In neuester Zeit haben M. H. Bierry und Madame Gatin-

Grużewska[1]) untersucht, wie lange Zeit nach Abschluss der Totalexstirpation des Pankreas verfliesst, bis die ersten Spuren von Zucker erscheinen. In 4 solchen Versuchen ergab sich:

Nr.	Gewicht des Hundes	Ende der Operation	Erste Reduction
1	10 kg	1 Uhr	3 Uhr
2	14 „	4 „	5 „ 35 Min.
3	20 „	1 „	3 „ 30 „
4	14,3 „	10 „ 30 Min.	3 „ 30 „

Ein Ausnahmefall bei uns betrifft eine Totalexstirpation des Pankreas, welche bei einem Hunde von 15,5 kg wegen besonderer Länge des Pankreas, die 49 cm betrug, 3 volle Stunden in Anspruch nahm. Der Hund überlebte die Operation nur 2½ Tage und hatte nie eine Spur Zucker im Harne. Wäre der Hund länger am Leben geblieben, würde die Glykosurie noch sicher eingetreten sein. Denn auch andere Autoren haben solche, ja grössere Verspätung für das Eintreten der Glykosurie beobachtet. W. Sandmeyer[2]) berichtet, dass der Eintritt sich bis zu 68 Stunden, Thiroloix[3]), dass er sich bis zum siebenten Tag nach der Operation verzögert habe. Es ist wohl denkbar, dass die Leber, welche bei einer lange dauernden Operation sich abkühlt und auf andere Weise geschädigt wird, eine Art Paralyse erleidet, sodass sie die Zuckererzeugung nicht zu leisten vermag bezw. zur Erholung längere Zeit beansprucht. Bei unseren pankreaslosen Hunden war zuweilen Albuminurie vorhanden; zuweilen fehlte sie gänzlich. In einigen Fällen fiel die Eisenchloridreaction positiv aus, in anderen negativ, was in Uebereinstimmung mit Sandmeyer ist.

Ich lasse nun als besonders lehrreiche Beispiele einige Uebersichten folgen, welche bezeugen, wie in allen Fällen nach einer wirklichen Totalexstirpation sich grundsätzlich der Verlauf des Diabetes gestaltet hat. Die hier mitzutheilenden Beispiele betreffen die beiden Hunde, welche die Totalexstirpation des Pankreas 16 und 19 Tage überlebten. Stets ist nach eingetretenem Tode des Thieres die absolute Vollkommenheit der Totalexstirpation durch genaueste Untersuchung sicher gestellt, sowie als Todesursache der eiternde Abscess erkannt worden.

1) M. H. Bierry et Madame Z. Gatin-Grużewska, Compt. rend. Soc. Biolog. t. 58 p. 902. Séance du 27 Mai 1905.

2) W. Sandmeyer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 29 S. 92. 1892.

3) Thiroloix, Diabète pancreatique p. 77. 1892.

Jedenfalls heilten die Hautwunden niemals. Nicht das Fehlen des Pankreas, nicht der Diabetes sind die Ursache der kurzen Lebensdauer der Thiere, sondern die durch den Zuckergehalt der Säfte verhinderte Heilung der eiternden Wunden. Der Sandmeyer'sche Diabetes beweist dies auch mit hinreichender Sicherheit.

(Siehe die Tabellen S. 492 und 493.)

Der Harn des Hundes reagirte ausnahmslos sauer. In Stab 3 bedeutet die fette Zahl das wirkliche Volum, die darüber stehende, um wie viel durch das Spülwasser des Käfigs das Volum vergröſsert ist. Da das mäſsige Harnvolum die Abwesenheit erheblicher Polydipsie beweist, muss hervorgehoben werden, daſs in dem Käfig des Hundes stets ein Gefäſs mit gutem Wasser dem Thiere zur Verfügung stand. — In den ersten Tagen nach der Operation kam bei einigen Hunden Polydipsie öfters mit Erbrechen vor. — In Stab 5 bedeutet die fette Zahl den wirklichen Zuckergehalt des Harnes. Von den zwei anderen, darüber stehenden Zahlen bedeutet die obere die im Rohr von 189,7 mm Länge vor der Gährung beobachtete Drehung des verdünnten Harnes. Die darunterstehende Zahl gibt die nach der Gährung corrigirte Drehung an. Sie ist der Rechnung zu Grunde gelegt, weil ja die Titration nicht bloss durch den Zucker, sondern auch noch durch andere Stoffe beeinflusst ist, die keine Zucker sind. **Der Quotient $\frac{D}{N}$ ist im Mittel** (mit Ausnahme der 2 letzten Tage vor dem Tode) **2,17**. Die Section des Hundes ist von dem Professor der Anatomie Herrn Dr. Moritz Nussbaum ausgeführt. Als Todesursache haben sich ergeben mehrfache Perforationen des Duodenums und Geschwüre der Schleimhaut in nächster Nachbarschaft der Durchbohrungen.

Die merkwürdigste Thatsache ergab die Leber, weil sie ohne Gallenblase 530 g wog, also 8,37 % des Körpergewichts. Solches ungeheure Gewicht kommt sonst nur bei Kohlehydratmästung vor. Hier lag aber eine Nahrungsentziehung von fast drei Wochen vor, und der Hund hatte in 16 Tagen 38 % an seinem Gewichte verloren, während die Leber zugenommen zu haben scheint. Denn bezieht man das bei der Section gefundene Lebergewicht von 530 g auf das Anfangsgewicht des Thieres von 10 200 g, so macht die Leber immer noch 5,2 % des Körpers aus, was ausserordentlich hoch ist, und was um so mehr auffällt, weil der Hund ungefähr eine Woche vor der Operation keine Nahrung mehr erhalten hatte. — Die Leber war stark gelb marmorirt. Der Gehalt an Glykogen war gleich Null; aber der Gehalt an Fett betrug 47,5 %, so dass, weil die gesammte Trockensubstanz 58,5 % ausmachte, auf Stickstoff-

Hund 14. 10,2 kg Anfangsgewicht. Totalexstirpation des

Datum 1904	Gewicht des Hundes in g	Volum des Harns in ccm	Spec. Gewicht des Harns	Polarimetrische Drehung in Grad		Zucker-procente nach Fehling
				vor Gährung	nach Gährung	
10. Nov.	10 200	540 **390**	1026	+ 3,4 + **5,1**		+ 3,7
11. „		550 **400**	1033	+ 3,25 + **4,4**		
12. „		480 **330**	1029	+ 2,56 + 2,76 + **4,0**	— 0,20	+ 3,1
13. „		470 **320**	1030	+ 2,36 + **3,5**		
14. „		400 **250**	1024	+ 2,34 + **3,7**		
15. „		435 **285**	1026	+ 2,23 + **3,4**		+ 2,71
16. „		360 **210**	1024	+ 2,17 + **3,7**		
17. „		380 **230**	1027	+ 2,54 + **4,2**		+ 2,56
18. „		450 **300**	1024	+ 2,01 + **3,0**		
19. „	7 600	380 **230**	1033	+ 2,80 + **4,6**		+ 3,29
20. „		480 **330**	1025	+ 2,13 + 2,47 + **3,6**	— 0,34	+ 2,50
21. „		500 **350**	1024	+ 2,10 + **3,0**		+ 2,47
22. „		480 **330**	1017	+ 1,38 + 1,48 + **2,1**	— 0,10	+ 1,55
23. „		410 **260**	1021	+ 1,70 + **2,7**		+ 2,01
24. „		450 **300**	1016	+ 1,24 + 1,69 + **2,5**	— 0,45	+ 1,68
25. „	6 330	430 **280**	1022	+ 2,50 + **3,8**		+ 2,88
26. „	Tod	275 **125**	1009	+ 0,50 + **1,1**		

Pankreas durch Prof. Oscar Witzel am 9. November 1904.

Gesammtzucker für 24 Stunden nach Polarisation in g	Procente des Harn-stick-stoffes	Gesammt. Harn-stickstoff f. 24 Stdn. in g	D/N	Futter	Besondere Bemerkungen
20,03				Null	Der Zucker, stammend von 22 Stunden, ist auf 24 Stunden berechnet.
17,88				"	
13,25				"	
11,09				"	
9,36				"	
9,76				"	
7,79				"	
9,65				"	
9,05				"	
10,64	1,319	5,01	2,1	"	
11,86	1,03	4,94	2,4	"	
10,50	1,07	5,35	2,0	"	
7,10	0,72	3,46	2,0	"	
6,97	0,88	3,61	2,0	"	
7,61	0,655	2,95	2,5	"	
10,75	0,70	3,01	3,57	"	
	2,53		0,20	"	

substanzen und Salze nur 11 % kommen. — Beim Pankreasdiabetes findet nach schnellem Schwund des Glykogenes ein reichlicher Ersatz desselben durch Einwanderung von Fett in die Muskeln, besonders aber die Leber statt.

Hund 12.

Gewicht 12 kg. — Prof. Oscar Witzel macht die Totalexstirpation des Pankreas am 24. September 1904. Der Hund erhält keine Nahrung. Ueberlebt die Operation 18 ½ Tage.

Datum 1904	Procentgehalt an Zucker	Zuckermenge von 24 Stunden in g	Volum des Harns in ccm
24./25. September	1,9	14,19	750
25./26. „	2,4	11,98	462
26./27. „	4,6	36,66	790
27./28. „	5,5	26,65	480
28./29. „	4,05	26,33	500
29./30. „	3,7	30,36	820
30. Sept. / 1. October	5,2	15,05	290
1./2. October	4,6	21,35	460
2./3. „	5,6	12,56	225
3./4. „	5,3	8,24	155
4./5. „	3,0	6,06	200
5./6. „	2,9	3,63	125
6./7. „	1,3	2,55	190
7./8. „	1,0	1,88	180
8./9. „	0,8	0,98	130
9./10. „	1,1	2,01	185
10./11. „	4,9	5,13	105
11./12. „	2,2	3,36	155
12./13. „	Tod. Harn in der Blase enthält Zucker. Section: Eiteriger Abscess.		

Wie W. Sandmeyer zuerst erkannt hat, bietet der durch Totalexstirpation des Pankreas erzeugte Diabetes keine günstigen Verhältnisse, um in das wahre Wesen dieser Krankheit einzudringen. Denn die Hunde leben nur wenige Tage, im besten Falle 2 bis 3 Wochen, weil sie an den nie heilenden eiternden Wunden sterben. Frei von dieser Complication ist der längere Zeit nach partieller Exstirpation des Pankreas sich einstellende Diabetes, der durch das Absterben des in der Bauchhöhle zurückgelassenen Pankreasrestes bedingt ist. Bei diesem Sandmeyer'schen Diabetes entwickelt

sich die mächtigste Glykosurie und dauert viel länger als das jemals nach Totalexstirpation beobachtet werden konnte. Ich musste diese von mir durchgeführten Versuchsreihen[1]) bereits eingehend besprechen und möchte jetzt nur nachholen, was zur Erkenntniss des Wesens des Diabetes noch nicht behandelt wurde.

Ueber die Ernährungsstörung beim Sandmeyer'schen Diabetes, welche die chemische Analyse feststellte.

Als Beispiel gebe ich das Wesentlichste einer Versuchsreihe.

Der Eindruck, den die Section dieser durch den Diabetes getödteten Hunde auf mich macht, ist der durch mangelhafte Ernährung bedingte Schwund des Organismus, ohne dass irgend ein Organ eine wesentliche Erkrankung darbietet. Der Schwund zum Skelett ist in erster Linie bedingt durch den des Fettgewebes, welches fast vollständig für das Auge fehlt, und durch eine ausserordentliche Abnahme des immer noch vorhandenen Fleisches. Um so bedeutungsvoller erscheint es, dass unter allen Organen nur die Leber an Volumen zugenommen, jedenfalls nicht abgenommen hat. Wie auch sonst in Folge der Inanition ist das Gehirn, das Herz und auch die Niere unversehrt, d. h. nicht atrophisch. Die Einzelheiten waren:

Die **Leber** wog 293 g; betrug also 4,77 % des Körpergewichtes, denn der Cadaver wog 6,15 kg.

Nach F. W. Pavy[2]) macht die Leber bei Hunden, welche mit animalischer Nahrung gefüttert wurden, 3,3 % des Körpergewichtes aus. Die Breite der physiologischen Schwankung war 3,0 bis 4,7 %. Bei einem Hunde aber nach längerer (28 Tage) Nahrungsentziehung beträgt die Leber nur 1,5 % des Körpergewichtes[3]). Das ist der Werth, welcher für uns eher in Betracht kommt, weil ja unser diabetischer Hund durchaus die Erscheinungen der mangelhaftesten Ernährung an sich trug. Wenn man das Gewicht der diabetischen Leber sogar auf das Anfangsgewicht des Hundes von 12 kg bezieht, macht es noch immer 2,4 % des Körpergewichtes aus und ist also vom normalen Gewicht nur noch wenig verschieden.

Es ist aber wohl richtiger, das Lebergewicht des todten Hundes zu beziehen auf das Körpergewicht von rund 10 kg, welches das Thier hatte, als der Diabetes eben anfing. Dann macht die Leber von 293 g annähernd 2,9 % aus, was ein normaler Werth ist.

---

1) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 108 S. 115. 1905.

2) F. W. Pavy, Phil. Trans. for 1860 p. 579. — Pavy, Researches of the nature and treatement of Diabetes. London 1862.

3) E. Pflüger, Pflüger's Arch. Bd. 91 S. 121. 1902.

Während also das Thier von 10 auf 6 kg oder um 40 % abnahm, veränderte die Leber ihr Gewicht gar nicht und verhielt sich hierin wie das Gehirn. Nur besteht der wesentliche Unterschied, dass bei jeder Inanition, die nicht mit Diabetes verbunden ist, die Leber sogar stärker als der übrige Körper an Gewicht abnimmt. Wenn in der Inanition das Gehirn, Herz und die Nerven nicht an dem allgemeinen Schwund Theil nehmen, also auf Kosten der schwindenden Organe sich nähren, so liegt das unzweifelhaft an ihrer dauernden starken Arbeit. Denn das Herz ist ein Muskel wie andere Muskeln. Diese schwinden, das Herz schwindet nicht. Daraus schliesse ich, dass die Leber im Diabetes auch wegen ihrer starken Arbeit ihre Ernährung aufrecht erhält. Daraus folgt, dass sie wenigstens die wesentlichste Bildungsstätte des diabetischen Zuckers darstellt. Sie ist also in erster Linie das functionell kranke Organ des Diabetikers. Von grösstem Interesse war desshalb die Prüfung seiner chemischen Zusammensetzung:

Trockengehalt der frischen Leber:	Analyse I . . .	24,40 %,
	„ II . . .	23,97 %,
Fettgehalt „ „ „	. . . .	2,688 %,
„ der Trockensubstanz	. . . .	**11,200** %,
Wassergehalt der frischen Leber nach Abzug des Fettes		78,3 %,
Trockensubstanz der „ „ „ „ „ „		21,7 %,
Stickstoffgehalt der frischen Leber	. . . .	3,174 %,
„ „ trockenen Leber	. . . .	13,22 %,
„ „ „ „ nach Abzug des Fettes		**14,90** %.

Diese Werthe liegen innerhalb der normalen Breiten.

Diese Leber enthielt 0,0259 g Glykogen.

Ich habe 50 g der frischen Leber mit meiner quantitativen Methode verarbeitet. Nach Inversion des Glykogenes wurde das Filtrat auf 200 ccm aufgefüllt. 81 ccm ergaben 0,0235 g Cu_2O, die annähernd 0,006 g Zucker entsprechen[1]). Das Filtrat lieferte vor Inversion ausgezeichnet deutliche Glykogenreaction mit Jod und wurde, obwohl eiweissfrei, von Alkohol gefällt.

Diese Thatsache ist von grosser Wichtigkeit, weil sie beweist, dass die Leber selbst beim schwersten Diabetes bis zum Tode Glykogen zu bilden fortfährt.

Die frischen **Muskeln** ergaben . .	18,6 %	Trockensubstanz,
„ „ „ „ . .	2,831 %	Stickstoff,
die trockene Muskelsubstanz ergab	15,21 %	Stickstoff.

1) E. Pflüger, Pflüger's Archiv Bd. 69 S. 446. 1898.

Eine andere Muskelmasse, von Dr. K. Moeckel verarbeitet, ergab:

Frischer Muskel	19,56 %	Trockensubstanz,
„ „	2,831 %	Stickstoff,
„ „	1,190 %	Fett,
Trockener Muskel . . .	6,083 %	Fett,
„ fettfreier Muskel	15,41 %	Stickstoff,
„ „ „	5,32 %	Asche.

Das ist ein Ergebniss von grosser grundsätzlicher Bedeutung. Denn die Trockensubstanz des Muskels hat normale Zusammensetzung; also fallen die Theorien des Diabetes, welche eine Denaturirung der Eiweissstoffe der Gewebe annehmen. Für fettfreies Trockenfleisch im Mittel:

	Nach Stohmann u. Langbein[1])	Nach Argutinsky[2])
Stickstoff	15,49	15,3
Asche	5,32	5,2

Die einzige erhebliche Abnormität der Muskeln ist also der ungeheure Wassergehalt, der sich aber auch schon bei der Leber, wenn auch in geringerem Grade, bemerkbar gemacht hat. Zur richtigen Bestimmung des Wassergehaltes darf man nicht das Organ zerkleinern und dann einen Theil des Breies wiegen, weil zu viel Wasser verdunstet. Unmittelbar nach dem Tode des Thieres und Entfernung des Felles wird mit scharfem Messer ein grosses Stück aus einem Muskel geschnitten, sofort in das mit eingeschliffenem Stöpsel versehene tarirte Wägegläschen gebracht, gewogen, mit Alkohol übergossen, in eine tarirte Glasschale entleert, mit scharfer Scheere in kleinste Stückchen zerschnitten, auf das siedende Wasserbad gebracht und dann im Trockenschranke bei 100° C. zur Gewichtsconstanz erwärmt.

Weil bei diesem Hunde die mit der Nutrose aufgenommenen grossen Wassermassen, vielleicht als Ursache des hohen Wassergehaltes des Fleisches angesehen werden konnten, haben wir einmal das Fleisch eines 8 Tage nach Totalexstirpation des Pankreas gestorbenen Hundes, der ohne Nahrung geblieben war und keine Polydipsie gezeigt hatte, analysirt.

---

1) Stohmann und Langbein, Journ. f. prakt. Chemie N. F. Bd. 44 S. 364. 1891.

2) Argutinsky, Pflüger's Arch. Bd. 55 S. 362. 1893.

Der frische Muskel enthielt . . . 21,58 % Trockensubstanz,
" " " " . . . 1,89 % Fett,
Der frische fettfreie Muskel enthielt 19,692 % Trockensubstanz,
" " Muskel enthielt . . . 2,963 % Stickstoff,
Die fettfreie Trockensubstanz . . 15,05 % "

Es macht sich auch hier ein auffallend hoher Wassergehalt bemerkbar. Der Stickstoffgehalt ist nur wenig, vielleicht wegen nicht ganz hinreichender Trocknung, kleiner als normal, deutet auf keine Denaturirung des Eiweisses.

Weil das Fettgewebe wenigstens für die makroskopische Betrachtung vollkommen verschwunden war, erschien es von Wichtigkeit, zu sehen, ob die **Gehirnfette** sich ebenfalls verloren hätten. Es war aber prachtvoll der Unterschied zwischen grauer und weisser Substanz ausgeprägt, und besonders schön trat im kleinen Gehirn der Arbor vitae zu Tage.

Nach der Analyse von Dr. Moeckel:

	Trockensubstanz des Gehirns in Procenten	Aetherextract bezogen auf 100 Trockensubstanz des Gehirns
Normaler Hund	23,82	51,82
Diabetischer Hund	23,24	52,77

Das Gehirn ist also offenbar ganz normal geblieben.

Der Befund am Gehirn wird um so bemerkenswerther, wenn wir nun einen anderen Stapelplatz der Fette untersuchen, wo sie sonst niemals vermisst werden:

Die **Knochen.** Die beiden Ossa tibiae und femoris wurden in 1 Liter Salzsäure von 20 % gelegt, nach einigen Tagen in einer Schaale auf Wasserbad erwärmt, nach Abkühlung auf 1 Liter aufgefüllt und 200 ccm mit Aether ausgeschüttelt. Ich erhielt 0,276 g Aetherextract, also waren in den vier grossen Knochen nur **1,380 g** Rohfett. Beim Zerschlagen der frischen Knochen erschien eine röthlich-sulzige Masse, ohne dass das Vorhandensein von Fett wahrgenommen werden konnte, weil es, wie aus den anderen Stapelplätzen, fast vollkommen verbraucht worden war.

Die Theorien des Pankreas-Diabetes.

Drei Gesichtspunkte sind als mögliche in Betracht zu ziehen:

1. Jeder Theil des Pankreas vermag irgendwie den Zuckergehalt der Säfte herabzusetzen, oder

2. zu steigern, oder
3. Beides zu bewirken.

Diese Function des Pankreas wird entweder durch die Nerven oder durch besondere Säfte vermittelt.

Wenn die Partialexstirpation Glykosurie erzeugt, könnte man vom Standpunkt I aus sich vorstellen, dass das Pankreas fortwährend einen Stoff in das Blut absondere, welcher die Fähigkeit hat, den Zuckergehalt der Säfte herabzudrücken. Der operative Eingriff hat auch den nicht exstirpirten Theil des Pankreas geschädigt. Desshalb muss der Zuckergehalt der Säfte wachsen. Allmählich erholt sich der Pankreasrest, nimmt seine Function wieder auf und bringt den Zuckerüberschuss zum Verschwinden. — Die Totalexstirpation muss natürlich dauernden Diabetes erzeugen.

Vom Standpunkt I aus genügt aber auch die neurogene Theorie. Man stellt sich vor, dass von jedem Theile des Pankreas centripetale Nerven nach den Zuckercentren des Cerebrospinalorganes gehen und deren Thätigkeit herabsetzen können.

Der Standpunkt II ist nur dann mit den Thatsachen einigermaassen in Einklang zu bringen, wenn man das Nervensystem als vermittelndes Element anerkennt.

O. Minkowski betrachtete die nach partieller Exstirpation des Pankreas auftretende Glykosurie als eine traumatische, und zwar durch Nervenreizung bedingte, wie sie durch chirurgische Verletzung jedes Organes veranlasst werden kann. Nach O. Minkowski entsteht nur nach Totalexstirpation wirklicher Diabetes, der eine durchaus von der traumatischen Glykosurie verschiedene Erkrankung darstellt. Ich habe aber bereits oben bewiesen, dass die durch Partialexstirpation erzeugte Glykosurie einen **specifischen** Charakter hat und durch alle Uebergänge mit der schweren Form verbunden ist.

Wir haben gesehen, dass die partielle Exstirpation, wenn sie möglichst wenig schonend ausgeführt wird, eine oft viele Tage andauernde Glykosurie erzeugt. Das allmähliche Aufhören derselben könnte seinen Grund darin haben, dass die starke nervöse Erregung abklingt. Da nun bei Totalexstirpation die Erregung grösser sein muss als bei Partialexstirpation, so ist anzunehmen, dass sie länger dauert. Weil aber das Thier nur kurze Zeit die Totalexstirpation überlebt, so tritt der Tod bereits ein, ehe die Glykosurie sich wieder beruhigt hat. Der Dauercharakter des nach Totalexstirpation auftretenden Diabetes ist also nicht sicher gestellt. Der Sandmeyer'sche Diabetes kann so erklärt werden, dass nach Partialexstirpation wegen der vielfachen Wunden und Unterbindungen der Pankreasnerven und Gefässe eine dauernde, unter der Schwelle

bleibende Erregung vorhanden ist, welche die Erregbarkeit der nervösen Zuckercentren fortwährend hebt — ähnlich wie bei vielen Reflexneurosen. — Dass derartige Verhältnisse hier obwalten, wird dadurch scharf bewiesen, dass der Hund Wochen lang nach Partialexstirpation keine Spur von Glykosurie zeigt, die sofort stark eintritt, wenn er mit reinem Eiweiss gefüttert wird. Die glykosurische Disposition ist also auf das Höchste gesteigert, so dass ein geringer Anlass zum kräftigsten Ausschlag genügt. Das nach Partialexstirpation später stärker einsetzende Absterben des Pankreasrestes verknüpft sich mit einer wachsenden Erregung der ebenfalls absterbenden Nerven, welche nunmehr zur Auslösung der Glykosurie genügt und wegen der fortdauernden Nervenreizung bis zum Tode anhält. Dies erklärt Alles, ohne dass man hemmende Kräfte annimmt.

Wer sich zur Widerlegung obiger Betrachtung beruft auf das ausnahmslose Auftreten des Diabetes nach Totalexstirpation, auf das nur ausnahmsweise nach Partialexstirpation, dem erwidere ich, dass dieses der Wahrheit nicht entspricht. Gewiss ist vielmehr, dass der echte Diabetes erscheint, wenn ein **hinreichend grosses** Stück vom Pankreas weggeschnitten ist. Denn wie ich zeigte, waren die „Totalexstirpationen", die J. v. Mering und O. Minkowski meldeten, thatsächlich fast sicher nicht absolute, d. h. sie waren Partialexstirpationen.

Die meisten Forscher haben die Thatsache, dass irgend ein nach der Exstirpation im Abdomen zurück bleibender kleiner Pankreasrest genügt, damit keine Glykosurie auftrete, oder eine doch aufgetretene wieder verschwinde, so aufgefasst, dass jeder Theil der Drüse hemmende Kräfte auszuüben vermöge.

Ebenso haben dieselben Forscher, die durch Partialexstirpation irgend eines Pankreasstückes eintretende Glykosurie durch nervöse Reizung erklärt.

Hiermit hätten wir den Standpunkt III, welcher dem Pankreas antagonistische Kräfte beilegt.

Alle glauben an die Fähigkeit der Pankreasnerven, durch Reizung Glykosurie zu bedingen.

Es fragt sich also noch, wie die hemmende Wirkung des Pankreas erklärt werden kann. Auch hier handelt es sich darum, ob sie auf nervöser Basis steht oder nicht.

Nach der Entdeckung des Pankreasdiabetes dachten v. Mering und Minkowski[1]) zunächst daran, dass der Stoffwechsel eine

1) v. Mering u. O. Minkowski, Diabetes mellitus S. 16. Leipzig 1889.

giftige Substanz erzeugt, welche eine Entladung von Zucker aus der Leber veranlasst, während unter normalen Verhältnissen diese Substanz durch das Pankreas zerstört wird. v. Mering und Minkowski haben das Blut eines Hundes, der durch Exstirpation des Pankreas diabetisch war, direct aus der Cruralarterie in die Cruralvene eines kleineren Hundes geleitet. Dieser Hund wurde nicht einmal vorübergehend diabetisch. Doch ist es denkbar, dass das normale Pankreas den etwa vorhandenen giftigen Stoff zerstört hat. Da der giftige Stoff aber in so verschwindend kleiner Menge sonst schon wirksam ist, erscheint der Versuch bemerkenswerth.

E. Hédon[1]) hat diesen Versuch in der Art wiederholt, dass er das Blut eines diabetischen Hundes transfundirt hat in einen anderen Hund, dem fast das ganze Pankreas exstirpirt worden wer, so dass er nur eine Spur von Glykosurie zeigte. Das Ergebniss war vollkommen negativ. Minkowski erkennt die Beweiskraft dieses sinnreichen Versuches nicht an, und E. Hédon pflichtet Minkowski bei, glaubt aber, dass sein Versuch der Entgiftungshypothese wenig Wahrscheinlichkeit lässt. Ich würde diesem Versuche doch ein grosses Gewicht beilegen, wenn es sich nicht um einen einzelnen Versuch, sondern um eine Reihe derselben mit gleichem Erfolge handelte.

Mir erscheint noch gegen diese Hypothese zu sprechen, dass der nach der Exstirpation verbliebene, fast mikroskopische Rest des Pankreas das giftige Stoffwechselproduct soll vollkommen zerstören können. Es fliesst doch bei jedem Kreislauf dann immer nur eine Spur des gesammten Blutes durch diese fast mikroskopischen Reste. Man hat als möglichen schädlichen Stoff im diabetischen Blute auch an ein diastatisches Ferment gedacht. Wie E. Hédon[2]) hervorhebt, geht aus den Versuchen von Lépine[3]) und Kaufmann[4]) hervor, dass sich nach Exstirpation des Pankreas im Blute keine Anhäufung diastatischen Fermentes (diabetogene Substanz) nachweisen lässt.

Wie von Mering und O. Minkowski[5]) verwerfen fast alle Forscher auf diesem Gebiete die Hypothese von der entgiftenden Thätigkeit des Pankreas, bevorzugen aber die Annahme, dass diese Drüse einen besonderen Stoff bereitet und an das Blut abgibt. Dieser Stoff soll den Verbrauch des Zuckers im Organismus regeln.

Von der Hypothese ausgehend, das dass Pankreas einen solchen

---

1) E. Hédon, Travaux de Physiologie p. 130. Paris 1898.
2) E. Hédon, Travaux de Physiologie p. 130. Paris 1898.
3) Lépine, Lyon médical p. 86. 1890.
4) C. R. Soc. de Biol. p. 130. 16 fevrier 1894.
5) v. Mering und O. Minkowski, Diabetes mellitus S. 16. Leipzig 1889.

Stoff absondere, untersuchte E. Hédon[1]), ob er den Diabetes zum Verschwinden oder zur Verminderung bringen könne, wenn er das Blut eines pankreaslosen Hundes durch das Blut eines normalen Hundes durch Transfusion ersetzen würde. E. Hédon hat eine grössere Reihe solcher Versuche angestellt. Der Diabetes verringerte sich für einige Stunden, aber doch so wenig, dass E. Hédon kein Gewicht darauf legen will.

Schon früher hatte A. Capparelli[2]) berichtet, dass die Einspritzung des mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellten Pankreasauszuges in die Bauchhöhle eines Hundes, der durch Exstirpation des Pankreas diabetisch gemacht worden war, häufig ein vollständiges Verschwinden des Zuckers aus dem Harn zur Folge hatte. Dieser Befund ist zu ungefähr derselben Zeit mit gleichem Erfolge von L. Vanni[3]) angestellt worden.

Sehr vielfach sind solche Versuche in verschiedener Form wiederholt worden, aber ohne dass eine Schwächung des Diabetes erzielt werden konnte. Wie Sandmeyer[4]) zeigte, steigert sogar Fütterung mit rohem Pankreas ausserordentlich stark die Glykosurie bei diabetischen Hunden, denen das Pankreas exstirpirt worden ist. In diesem Falle begünstigen die in die Verdauungswerkzeuge mit dem gefütterten Pankreas eingeführten Fermente eine bessere Ausnutzung der Nahrung, so dass mehr Zucker gebildet werden kann.

E. Hédon[5]) betont mit Recht, dass die sogenannte innere Secretion des Pankreas, welche den Stoffwechsel der Kohlehydrate beeinflussen soll, so lange als Hypothese angesehen werden müsse, bis es gelungen ist, aus der Drüse einen Stoff zu isoliren, dessen Injection den Diabetes eines pankreaslosen Thieres unzweifelhaft aufzuheben vermag. E. Hédon hat sorgfältig sterilisirte Extracte der Bauchspeicheldrüse in verhältnissmässig grosser Menge theils unter die Haut, theils direct in das Blutgefässsystem gespritzt, ohne irgend einen den Diabetes beschränkenden Erfolg. E. Hédon glaubt desshalb, dass einige beim Menschen angeblich beobachtete positive Heilerfolge schon desshalb bezweifelt werden müssen, weil diese Injectionen sicher nur minimale Mengen der wirksamen Substanz enthalten

---

1) E. Hédon, Travaux de Physiologie p. 133. Paris 1898.

2) A. Capparelli, Maly's Jahresbericht für 1892 Bd. 23 S. 569.

3) L. Vanni, Arch. ital. di Clinica med. 1894 Fasc. 2. — Maly's Jahresbericht) 1894 S. 653.

4 M. Sandmeyer, Die Folgen der partiellen Pankreasexstirpation beim Hund. Zeitschr. f. Biol. Bd. 31 S. 28. 1895.

5) E. Hédon, Travaux de Physiologie p. 131. Paris 1898.

konnten. E. Hédon[1]) gibt eine dankenswerthe Zusammenstellung der gesammten Literatur dieser am Menschen angestellten Versuche, auf welche hier einzugehen keinen Zweck hat.

Die Lehre von der inneren Secretion des Pankreas, durch welche der Stoffwechsel der Kohlehydrate nach O. Minkowski geregelt werden soll, stützt sich also ausschliesslich auf die Pfropfung eines Pankreasstückes, welches unter die Haut des Hundes eingeheilt wird, ehe die übrigen Theile dieser Drüse aus der Bauchhöhle vollständig entfernt werden. Nach Minkowski verhindert das unter die Haut eingeheilte Stück den Diabetes, der sofort eintritt, wenn es entfernt wird.

O. Minkowski[2]) verfuhr so, dass er zunächst den unteren, leicht isolirbaren Theil der Pars duodenalis des Pankreas von der übrigen Drüse abtrennte, so aber, dass dieser isolirte Theil mit einem langen mesenterialen Stiele, in welchem die ernährenden Gefässe verlaufen, verbunden blieb. Das so meist genügend ernährte Drüsenstück wird nun aus der Bauchhöhle hinaus geleitet und in eine Hauttasche verlagert, woselbst es zur Einheilung gelangt. O. Minkowski unterbindet die Ausführungsgänge des in der Bauchhöhle bleibenden grösseren Restes der Drüse nicht, um die Ernährung des Thieres möglichst wenig zu schädigen und die Entartung der Drüse zu vermeiden. Das eingeheilte Drüsenstück verräth sein fortdauerndes Leben dadurch, dass es Saft absondert, die Stärke verzuckert und Fibrin verdaut.

Ungefähr 3 Wochen nach der ersten Operation, wenn man annehmen kann, dass die Einheilung des gepfropften Pankreasstückes gelungen ist, wird nun eine zweite Eröffnung der Bauchhöhle ausgeführt und das ganze in ihr befindliche Pankreas entfernt, ohne dass in der Regel Diabetes eintritt.

In diesem Stadium hat O. Minkowski[3]) einen Versuch angestellt, welcher von Wichtigkeit ist. Er wollte feststellen, ob nicht etwa ein Abfluss des Blutes aus dem Pankreas in das Gebiet der Pfortader nothwendig sei, damit das Zustandekommen des Diabetes verhindert wurde. „Denn es wäre ja denkbar, dass die normale „Function des Pankreas bei dem Zuckerverbrauch an das Hinein„gelangen gewisser aus dieser Drüse stammenden Stoffe in die Leber „gebunden sei."

1) E. Hédon, Travaux de Physiologie p. 132 u. 133. Paris 1898.

2) O. Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes mellitus p. 35. Leipzig 1893.

3) O. Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes mellitus p. 38. Leipzig 1893.

„Um dieses zu entscheiden, habe ich“, sagt O. Minkowski[1]), „in einem Falle, in welchem das unter die Haut eingeheilte Drüsen„stück so gut functionirte, dass der Diabetes vollkommen ausblieb „(Vers. 16 S. 43), den Gefässstiel an seiner Durchtrittsstelle auf„gesucht, habe dann die zuführende Arterie isolirt und freigelassen, „den übrigen Stiel aber doppelt unterbunden und durchschnitten. „Nach diesem Eingriff trat eine Zuckerausscheidung im Harn nicht „auf. Der Diabetes stellte sich vielmehr erst dann ein, als das „subcutane Drüsenstück ganz entfernt wurde.“

So wichtig dieser Versuch auch ist, beweist er doch den wesentlichen Punkt nicht, auf den es in erster Linie ankommt. O. Minkowski hat die aus dem Mesenterialstiel, d. h. aus der Abdominalhöhle zur Drüse verlaufende Arterie in normaler Verbindung mit dem eingeheilten Pankreas gelassen bis zu dem Augenblick, wo er die eingepfropfte Drüse ausschnitt. Da nun die Arterie von Nervengeflechten begleitet ist, wurden auch diese erst bei der Exstirpation des Pankreasrestes durchschnitten und hierdurch die letzte Beziehung, welche das Pankreasgewebe mit dem Nervensystem verknüpft, aufgehoben. Denn wenn vom Pankreas centripetale Nerven die Thätigkeit der Zuckercentra des Gehirns oder Rückenmarks hemmen können, so würde die Durchschneidung dieser Hemmungsnerven eine gesteigerte Zuckerbildung zur Folge haben. Durch sinnreiche Versuche haben E. Hédon und Lanceraux und Thiroloix jenem Einwande Rechnung getragen.

Nachdem Hédon in gedachter Weise den vom Ductus beckenwärts verlaufenden Theil des Pankreas unter die Haut eingeheilt zu haben glaubte, entfernte er den noch in der Bauchhöhle befindlichen grösseren Theil des Pankreas und unterband den Mesenterialstiel des eingepfropften Pankreasrestes. Hierdurch wurde dieser Rest abgeschnitten von den Blutgefässen und Nerven, welche ihn in normaler Weise versorgten. Das eingepfropfte Stück wurde jetzt durch die neuen Blutgefässe ernährt, welche sich bei der Einheilung gebildet haben. Wenn nun die Theorie von Minkowski richtig ist, darf kein Diabetes eintreten, weil das gepfropfte Pankreasstück die active Substanz durch innere Secretion dem Blute übergibt.

E. Hédon[2]) sagt: er habe bei allen Versuchen — abgesehen von 3 Ausnahmen — die Erfahrung gemacht, dass die Unterbindung oder Abtrennung des zu dem Pfröpfling führenden Mesenterialstieles sehr rasch immer die Atrophie desselben und Diabetes zur Folge

1) O. Minkowski,
2) E. Hédon, Travaux de Physiologie p. 49. Paris 1898.

habe, wenn übrigens auch alles Pankreasgewebe aus der Bauchhöhle entfernt worden war. Jene 3 Ausnahmefälle ergaben:

Hédon's Versuch 18 (S. 56).

15. Juni. Transplantation. — 6. Juli (also nach 3 Wochen) Totalexstirpation des intraabdominalen Pankreas und Unterbindung des Mesenterialstieles des Pfröpflings. Glykosurie von 2 Tagen. — Zuckerfrei bis 15. Juli, also 1 Woche lang. 15. Juli Exstirpation des Pfröpflings. Starker Diabetes, so dass täglich 66 bis 88 g Zucker ausgeschieden werden bis zum 21. Juli, also während ungefähr 1 Woche. Am 21. Juli Tödtung des Thieres.

Hédon's Versuch 19 (S. 57).

Subcutane Transplantation 1. März. Nach 18 Tagen totale Exstirpation des intraabdominalen Pankreas und Ligatur um den Mesenterialstiel des Pfröpflings. Vorübergehende Glykosurie. Nachdem 3 Tage jede Glykosurie verschwunden war, wird der Pfröpfling exstirpirt am 23. März. Glykosurie mit 5,2 %, 3,7 % bis 26. März, worauf Fütterungen mit Rohrzucker beginnen, die uns hier nicht interessiren.

Hédon's Versuch 20 (S. 58).

Subcutane Transplantation 24. März. Nach 19 Tagen am 12. April Totalexstirpation des intraabdominalen Pankreas und Resection des Mesenterialstieles des Pfröpflings zwischen 2 Ligaturen. Vom 13. bis 17. April nur Spuren von Zucker im Harn, 17. April Exstirpation des Pfröpflings. Erhebliche Glykosurie, die bis zum 21. April, also einige Tage verfolgt wird.

E. Hédon's Versuche[1]) sind mit gleichem Erfolge von Thiroloix[2]), Gley und Thiroloix[3]), Lanceraux und Thiroloix[4]) wiederholt worden.

Man hat aus diesen Untersuchungen geschlossen, dass ein Stück unter die Haut geheiltes Pankreas nach Exstirpation des ganzen in der Bauchhöhle befindlichen Pankreas den Diabetes verhindert, obwohl der Pfröpfling weder durch seine Blutgefässe noch seine Nerven noch mit der Bauchhöhle wie früher zusammenhängt. Allgemein wurde ferner angenommen, dass die vom Pfröpfling ausgeübte Hemmung durch einen Stoff bedingt sein müsse, den derselbe dem durchströmenden Blute abgebe. Bei weiterer Prüfung der gegenwärtigen Lehre sind mir Zweifel

---

1) E. Hédon, Greffe sous-cutanée du Pancréas. C. R. Acad. d. Scienc. 1 Août 1892. — C. R. Soc. Biol. 23 Juillet 1892. — Arch. Physiol. 1892 p. 618.

2) Thiroloix, Greffe pancréatique sous-cutanée. Bull. soc. anat. Juillet 1892.

3) Gley et Thiroloix, C. R. Soc. Biol. 23 Juillet 1892.

4) Lanceraux et Thiroloix, C. R. Ac. Scienc. 8 Août 1892.

gekommen. E. Hédon[1]) hat schon vor mir diesen Zweifeln einen scharfen Ausdruck verliehen. Obwohl er selbst ihnen keine ernstere Rechnung trägt, will ich die wichtige Stelle hier doch wörtlich anführen: „Eine auf die Nerven begründete Theorie des Pankreas-„Diabetes wäre bis zu einem gewissen Punkte noch mit den Trans-„plantationsversuchen in Einklang zu bringen, wenn man bis zu den „äussersten Grenzen der Kritik geht. Die Wirkung der Drüse würde „indirect durch ihre centripetalen Nerven den nervösen Centren „übermittelt, welche die Vorgänge der Ernährung beherrschen. Es „würde sich nicht um ein Erzeugniss der inneren Secretion handeln; „das Gewebe der Drüse wäre vielmehr der Ausgangspunkt eines „gewisse chemische Vorgänge des Organismus regulirenden Reflexes; „und dieser Reflex könnte noch seine hinreichende Wirkung ent-„falten, solange noch ein Theil der Drüse durch eine Nervenfaser „die Beziehung zu dem nervösen Centrum vermittelt. Gegen den „Einwand, dass man in gewissen Fällen den unter die Haut ein-„geheilten Pfröpfling trennen kann von seinen abdominalen vascu-„lären und nervösen Verbindungen, ohne unmittelbar Glykosurie zu „erzeugen, lässt sich erwidern, dass das eingeheilte Pankreasstück „sich durch neugebildete Nerven wieder in normale Beziehungen zu „den nervösen Centren gesetzt hat. Diese Hypothese ist schwer zu „widerlegen; sie ist nur sehr unwahrscheinlich. Auf der anderen „Seite erzeugt nach Kaufmann die Enervation des Pankreas an „sich keine Glykosurie; doch ist es schwer, diese Enervation voll-„ständig auszuführen.“ Meines Erachtens erklärt aber diese nervöse Theorie ganz befriedigend alle Erscheinungen, und auf der anderen Seite sind doch alle Versuche, den wirksamen Stoff der „inneren Secretion“ experimentell nachzuweisen, misslungen. Vorerst möchte noch zu bedenken sein, dass bei dem Pfropfungsversuche nicht bloss das Drüsenstück, sondern auch sein mesenterialer Stiel mit der Umgebung verwächst. Wenn dann ein Faden um den Stiel geführt oder wenn dieser Stiel resecirt werden soll, ist die Schwierigkeit vorhanden, alle Theile zu durchtrennen, die früher dem Stiele angehört haben. Bleibt ein Nervenfäserchen des Stieles bei der Operation ungetrennt, so behält der Pfröpfling seine Beziehungen zu den nervösen Centren. Diese Unsicherheit, welche der Operation der Trennung des Pfröpflings von seinen abdominalen Gefäss- und Nervenverbindungen anhaftet, erhält ein grösseres Gewicht dadurch, dass, wie E. Hédon ausdrücklich hervorhebt, jene Trennung regelmässig Diabetes erzeugt, welcher nur in seltenen Ausnahmen fehlt.

1) Hédon, Travaux de Physiologie p. 129. Paris 1898.

Der von E. Hédon zuerst ausgesprochene Gedanke aber, dass der eingeheilte Pfröpfling nach Durchtrennung des mesenterialen Stieles oder schon vorher nicht bloss neue Gefäss-, sondern auch solche Nervenverbindungen erzeugt hat, die ihre normalen Beziehungen wieder aufgesucht haben, ist durchaus nicht unwahrscheinlich. Claude Bernard, E. Hédon, J. Thiroloix berichten die das grösste Erstaunen bedingenden Beobachtungen, dass nach Resection der Gänge des Pankreas ein im Abdomen zurückgelassenes Stück dieser Drüse einen neuen Gang bildet und ihn nach dem Orte seiner richtigen Einmündungsstelle führt. Ich selbst habe etwas Derartiges nie gesehen. Schliesslich muss zugegeben werden, dass die allgemein beliebte Darstellung des Pfropfungsversuches keine Thatsache ist; sie ist eine auf Hypothesen gebaute Erklärung der Thatsachen.

Es wird behauptet, dass der Pfröpfling den Diabetes verhindert. Nun geht aber aus den vielen Versuchen besonders von E. Hédon hervor, dass der Diabetes doch erscheint, wenn man nur etwas länger mit der Abtragung des Pfröpflings wartet. Man behauptet, dass in diesen Fällen der Pfröpfling abgestorben sei. Es sind aber solche Fälle beobachtet, bei denen er noch absondert und verdaut und doch nicht den Diabetes verhindert.

E. Hédon berichtet, dass der wohl eingeheilte und kräftig functionirende Pfröpfling das Eintreten mehr oder weniger lange dauernder Glykosurien nicht verhindert, wenn der abdominale Pankreasrest entfernt oder der zum Pfröpfling führende Mesenterialstiel unterbunden wird.

Ebenso kommt es vor, dass der eingeheilte Pfröpfling sklerosirt ist und seine Secretion eingestellt hat und trotzdem der Eintritt des Diabetes verhindert wird.

Es liegen aber noch andere Thatsachen vor, welche mit der Lehre der „inneren Secretion" des Pankreas schwieriger in Einklang zu bringen sind als mit der „nervösen" Theorie. Die acute Entzündung des Pankreas kann zu ausgedehnter Zerstörung des ganzen Organes führen, ohne dass Diabetes eintritt, wie dies D. Hansemann[1]) auf Grund eingehender Untersuchung hervorhebt. Derselbe Forscher beruft sich zur Erklärung auf den schnell zum Tode führenden Verlauf der Krankheit, so dass keine Zeit zur Entwicklung des Diabetes vorhanden sei. Denn nach der experimentellen Totalexstirpation des Pankreas verflossen immer eine Reihe von Stunden, und vor dem Tode verschwindet die Glykosurie.

---

1) David Hansemann, Die Beziehungen des Pankreas zum Diabetes. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 26 S. 195. 1894.

Meiner Erfahrung nach, die sich auf 12 Fälle totaler Exstirpation des Pankreas stützt, erschien die Glykosurie stets in den ersten 24 Stunden und verschwand nicht vor dem Tode, obwohl die Thiere keine Nahrung mehr nach Exstirpation des Pankreas erhielten und dieselbe bis 2, ja 3 Wochen überlebten. Nur in einem Falle war einige Stunden vor dem Tode die Glykosurie verschwunden. In einem 13. Falle fehlte nach Totalexstirpation jede Spur von Diabetes, obwohl der Hund erst 3 Tage nach der Operation starb. Die Richtigkeit der Erklärung Hansemann's ist also zweifelhaft; auch passt sie nicht für das Fehlen des Diabetes bei krebsig vollkommen entartetem Pankreas. Es handelt sich nach D. Hansemann[1]) um Fälle, „in denen das ganze Organ in Krebsgewebe umgewandelt „ist“. Hier greift Hansemann zu einer anderen Hypothese. Die Krebszellen sollen die Fähigkeit der gesunden Pankreasepithelien geerbt haben und wie diese desshalb den Kohlehydratstoffwechsel noch reguliren können, obwohl die secretorische Fähigkeit vollkommen verloren gegangen ist.

Es bieten sich aber für die Theorie der inneren Secretion noch weitere Schwierigkeiten.

E. Hédon, Gley und J. Thiroloix haben in sehr vielen Versuchen durch Injection verschiedener Stoffe in die Drüse eine sehr weit vorgeschrittene, mikroskopisch sicher gestellte Degeneration und Schrumpfung der Drüse erzielt, ohne dass eine Spur von Diabetes einzutreten brauchte. Man beruft sich hier darauf, dass doch immer kleine Reste des Pankreas der Degeneration entgehen. Obwohl dieser Einwand nicht widerlegt werden kann, bleibt es doch sehr schwer begreiflich, dass diejenige lebendige Substanz des Pankreas, welche den Kohlehydratstoffwechsel beherrschen soll, fast ganz zerstört werden kann, ohne dass auch nur eine Spur von Störung des Kohlehydratstoffwechsels sich bemerkbar macht.

Es ist desshalb verständlich, dass manche Forscher nicht in den eigentlichen Pankreaszellen, sondern in denen der Langerhans'schen Inseln die wirksame Substanz vermutheten. Wie H. Küster[2]) gezeigt hat, nehmen beim Embryo die Langerhans'schen Zellen ihren Ursprung von den echten Epithelzellen der Drüsenschläuche und bilden sich bald von den letzteren ab-

---

1) David Hansemann, Die Beziehungen des Pankreas zum Diabetes. Zeitschr. f. klin. Med. Bd 26 S. 196. 1894.

2) H. Küster, Arch. mikrosk. Anat. Bd. 54 S. 158. 1904.

schnürende Gruppen. Nun machte V. Diamare[1]) die wichtige Entdeckung, dass bei einzelnen Fischarten, nämlich bei Lophius piscatorius und Scorpaena scropha die Zellgruppen der Langerhans'schen Inseln sich von jeder Beimischung pankreatischer Massen vollständig frei halten und auch von denselben gut abgrenzen. Diese Langerhans'schen Inseln erscheinen dann oft gross genug (bis 5 mm Durchmesser), so dass sie sich herauspräpariren lassen. Mit einer grösseren Zahl derselben sind dann von V. Diamare und A. Kuliabko sehr interessante Versuche angestellt worden[2]). Das wichtigste Ergebniss derselben besteht darin, dass die Zellen der Langerhans'schen Inseln in der That von den eigentlichen Epithelzellen des Pankreas verschieden sind. Denn wässerige Auszüge der Langerhans'schen Inseln haben keine diastatische Wirkung auf Amylum, welche den Pankreaszellenauszügen entschieden zukommt. Versuche über Glykolyse gaben keine überzeugenden Resultate. Auch John Rennie[3]), welcher diese wiederholte, konnte keinerlei Glykolyse durch Extracte der Langerhans'schen Inseln hervorbringen. Er meint aber, dass dieselben, wenn sie Diabetikern eingegeben werden, „etwas mit der Regulirung der „Zuckermenge im Blute zu thun haben". Dem widerspricht aber die absolut sicher durch W. Sandmeyer und mich festgestellte Thatsache, dass das gefütterte rohe Pankreas die diabetische Zuckerausscheidung geradezu erstaunlich stark steigert.

Die Langerhans'schen Inseln geben also vor der Hand keinen Aufschluss, wobei ich von einigen Meldungen bei Diabetes nachgewiesener Degeneration dieser Gebilde absehe.

Die Erklärung der vielen Räthsel macht der Theorie, welche auch den Pankreasdiabetes auf nervöse Basis stellt, am wenigsten Schwierigkeiten. Wenn die specifischen Zellen des Pankreas zerstört sind, können die Nerven noch wohl erhalten sein. Dabei ist doch fast gewiss, dass der durch Partialexstirpation entstehende Diabetes, der viele Tage dauern kann, auf nervöser Basis steht, ebenso gewiss, dass zwischen dieser Erkrankung und dem nach Totalexstirpation auftretenden Diabetes alle möglichen Uebergänge vorkommen. Soll man nun in einem Falle eine nervöse Basis annehmen und in einem anderen Falle sie verwerfen, nur, weil die Krankheit intensiver auftritt?

---

1) V. Diamare, Bollett. Soc. Nat. Napoli Vol. 9. 1895. — Internat. Monatsschr. f. Anatomie u. Phys. Bd. 16 Heft 7 u. 8. 1899. — Anat. Anzeiger Bd. 16. 1899.

2) V. Diamare und A. Kuliabko, Centralbl. f. Phys. 1904 S. 432.

3) John Rennie, Centralbl. f. Phys. 1905 S. 729.

Besonders Chauveau und Kaufmann haben die Bedeutung des Nervensystems für die Erklärung des Pankreasdiabetes durch viele Untersuchungen festzustellen gestrebt. Sie nehmen zwei Arten von nervösen Centren im Gehirn und Rückenmark an, die antagonistisch wirken. Das eine Centrum hemmt, das andere steigert die Zuckerbildung in der Leber. Kaufmann berichtete, dass die vorausgehende Durchschneidung der Lebernerven nicht verhindert, dass die darauf folgende Totalexstirpation des Pankreas Diabetes erzeugt. Daraus wurde dann geschlossen, — und auch E. Hédon[1]) stimmt bei —, dass die Nerven die Vermittler zwischen Pankreas und Leber nicht sein können. Man müsse annehmen, dass das Pankreas durch „innere Secretion“ einen besonderen Stoff erzeuge, den es in das circulirende Blut ergiesst, das hierdurch befähigt wird, die Zuckerbildung der Leber zu hemmen. Es ist aber unzweifelhaft, dass die Versuche von Chauveau und Kaufmann nicht beweisend sind.

Es bleibt bei diesen Versuchen Kaufmann's[2]) zu beachten, dass jedes Blutgefäss, welches in ein Organ eindringt, in seiner Wand zugleich die reichsten Nervengeflechte zuführt. Glaubt man die Lebernerven zerstört zu haben, so bleiben doch jene Nervengeflechte erhalten, welche in der Wand der A. hepatica, der Vena portarum, der vena hepatica, der Lymphgefäfse, des Ductus choledochus u. s. w. das Organ mit dem übrigen Organismus verknüpfen. Wenn auch nach vermeintlicher Zerstörung der Lebernerven der Zuckerstich nicht mehr gelingt, so ist doch zu bedenken, dass es viel mehr glykosurisch wirkende Nervenfasern geben kann, die bei dem Zuckerstich nicht getroffen werden und auf unbekannten Wegen zur Leber gelangen. Wenn man sieht, dass die Chorda tympani der unzweifelhafteste Sekretionsnerv der Glandula submaxillaris ist, wenn durch Rudolf Heidenhain der Beweis geliefert wurde, dass die Nerven der Chorda tympani auf alle Zellen der Speicheldrüse wirken, so sollte man nicht glauben, dass nun trotzdem auf einer ganz anderen Bahn ein zweites Nervensystem aus dem Gebiet des Sympathicus cervicalis an dieselbe Drüse herantritt, um absolut dieselben Zellen zu beeinflussen, was durch Heidenhain's Experimente und mikroskopische Forschungen vollkommen sichergestellt ist.

Könnte man aber auch mit Sicherheit alle zur Leber gehenden Nerven durchschneiden und käme nach Exstirpation des Pankreas der Diabetes doch zu Stande, so würde das keineswegs beweisen.

---

1) E. Hédon, Article Diabete. Dictionnaire de Physiologie t. IV p. 847. 1900.
2) M. Kaufmann, C. R. t. 118 p. 894.

dass er nicht durch das Nervensystem bedingt sei. Denn es ist doch nicht ausgemacht, dass nicht auch andere Nerven, und nicht bloss die der Leber, beim Pankreasdiabetes Zuckerbildung in anderen Organen, z. B. den Muskeln, vermitteln oder irgendwie Hyperglykämie veranlassen können.

Eine wichtige hier in Betracht kommende Entdeckung Kaufmann's[1]) ist, dass nach Durchschneidung des Rückenmarks vor dem ersten Dorsalwirbel die Exstirpation des Pankreas keinen Diabetes erzeugt. Wenn nach Exstirpation des Pankreas die Leber plötzlich grosse Mengen von Zucker in das Blut ausschüttet, weil ihr nicht mehr der dies hemmende Saft aus dem Pankreas zufliesst, so müsste dies, so scheint es, auch nach Durchschneidung des Rückenmarks geschehen. Immerhin bleibt vor der Hand in Rechnung zu ziehen, dass die Durchschneidung des Rückenmarks die Einwirkung des Zuckercentrums auf die Leber zum grössten Theile aufhebt, ebenso den Reflex zahlloser centripetaler Nerven auf die zuckerbildenden Organe, und dass die Temperatur sinkt. Diese sämmtlichen Umstände müssen eine starke Herabsetzung der normalen Zuckerbildung zur Folge haben. Wird dann das Pankreas exstirpirt, so fällt zwar eine Hemmung der Hyperglykämie fort. Es ist aber wenig zu hemmen, und darum fehlt die Glykosurie. Welcher Natur die Hemmung sei, geht aus dem Versuche nicht hervor.

Die durch die Pankreasexstirpationen erzeugten Krankheitsbilder haben fast allgemein die Annahme hervorgerufen, dass dem Pankreas **„hemmende“** Kräfte zukommen, durch welche es den Zuckergehalt **„regulire“.** Es ist aber auf das Entschiedenste zu beachten, dass die Annahme einer Hemmung nur eine nicht bewiesene Erklärung gewisser Thatsachen ist. Man spricht von „Hemmung“, weil Nichts geschieht. Vielleicht geschieht Nichts, weil Nichts zu hemmen ist. Das Wort „Hemmung“ setzt also eine nicht bewiesene Arbeit voraus.

Wir haben gesehen, dass nach den Untersuchungen von E. Külz und Falkenberg[2]) die Exstirpation der Schilddrüse Glykosurien hervorrufen kann, die 8 bis 14 Tage, ja bis zum Tode des Thieres andauern. Warum hemmt das Pankreas nicht die vorhandene Glykosurie? Es kommt vor, und Claude Bernard hat das beobachtet, dass der Zuckerstich einen bis 8 Tage anhaltenden Diabetes erzeugt trotz des unversehrt gebliebenen Pankreas. — Ebenso erzeugen Er-

1) M. Kaufmann, Arch. de Physiologie t. 27 p. 287. 1896.

2) Falkenberg, Zur Exstirpation der Schilddrüse. Verhandlungen des X. Congresses für innere Medicin S. 502. Wiesbaden 1891.

krankungen der Medulla oblongata sowie peripherische Reize langdauernden Diabetes, der nach Heilung der Neuralgie ebenfalls erlischt. Wie O. Langendorff gefunden hat, wird durch Curare bei Fröschen ein viele Tage andauernder Diabetes erzeugt, obwohl das Pankreas unversehrt ist. Es ist also durchaus ohne Berechtigung, nun trotzdem mit O. Minkowski zu behaupten, dass das Pankreas den allgemeinen Stoffwechsel der Kohlehydrate regulire. Es ist vielmehr eine **Thatsache, dass nur da der Schein entsteht, als ob das Pankreas eine Glykosurie „hemmen“ könne, wo dies Organ selber durch vorherige operative Eingriffe in Mitleidenschaft gezogen ist.** Also nur da, wo das Pankreas die Ursache der Glykosurie ist.

Meines Erachtens ist also der durch Exstirpation des Pankreas entstandene Diabetes eine Reflexneurose. Ob „hemmende“ Kräfte angenommen werden müssen, und ob diese durch Nervenwirkung oder „innere Secretion“ vermittelt werden, lässt sich heute nicht mit Sicherheit entscheiden.

Man wird nun fragen, welchen Sinn denn die merkwürdige nach Pankreasexstirpation eintretende Glykosurie habe, wenn man die regulirende Function nicht zugeben wolle. Die Antwort darauf ist sehr einfach.

Dass die Reizung der Nerven des Pankreas, der Speicheldrüsen, der Schilddrüsen eine specifische Beziehung zu den Zuckercentren haben, ist unzweifelhaft und wohl so aufzufassen, dass diese Organe wie die Muskeln einen starken Verbrauch an Zucker unter normalen Verhältnissen aufweisen und desshalb im Stande sein müssen, selbst zur Befriedigung ihres Bedürfnisses beizutragen .Dem Pankreas wird also keine Ausnahmestellung zuerkannt, deren Annahme alle Thatsachen widersprechen.

Ueber die durch Vergiftung erzeugten Diabetesarten.

In hohem Grade auffallend ist die grosse Zahl der in chemischer Beziehung ganz verschiedenartigen Substanzen, die Glykosurie erzeugen. Anorganische und organische, aliphathische und aromatische, stickstoffhaltige und stickstofffreie wirken glykosurisch. Wenn man bedenkt, dass wohl jede Zelle beim Kohlehydratstoffwechsel betheiligt ist, also sehr verschiedene Vorgänge den letzteren beeinflussen, und desshalb auch Hyperglykämie zu bedingen vermögen, so wird es einigermaassen verständlich, dass so verschiedene Ursachen dieselbe Erkrankung, d. h. Glykosurie, veranlassen, und dass die Erforschung der Natur der Wirkung des Giftes in dem einzelnen Falle grosse Schwierigkeiten darbietet.

Nicht genügend untersucht ist die Glykosurie in Folge der Einwirkung von Kohlenoxyd, Mineralsäuren, arseniger Säure, Uransalzen, Sublimat, Curare, Strychnin, Coffëin, Diuretin, Copaiva, Chloralamid, Chloral, Nitrobenzol, Orthonitrophenylpropiolsäure, Chloroform, Acetondampf, Aether, Extract vom Blutegel, aus der Thyreoidea, den Nebennieren, dem Kothe und vergohrenem Harn der Diabetiker. Bei diesen Extracten bleibt zu untersuchen, ob der wirksame Stoff schon im lebendigen Körper existirt oder nachträglich entstanden ist.

Ebenso bedarf der Diabetes durch Asphyxie und Fesselung noch weiterer Prüfung.

Der Phloridzindiabetes.

Dunkel ist auch noch die Ursache des von v. Mering (1885)[1]) entdeckten Phloridzindiabetes. Das Phloridzin ($C_{21}H_{24}O_{10}$) aus der Wurzelrinde des Apfel-, Birnen-, Kirschen- und Pflaumenbaumes liefert bei der Hydrolyse zunächst Dextrose und Phloretin:

$$C_{21}H_{24}O_{10} + H_2O = C_6H_{12}O_6 \text{ (Dextrose)} + C_{15}H_{14}O_5 \text{ (Phloretin)}.$$

Letzteres spaltet sich durch Hydrolyse nach folgender Gleichung:

$$C_{15}H_{14}O_5 + H_2O = C_6H_6O_3 \text{ (Phloroglucin)} + C_9H_{10}O_3 \text{ (Phloretinsäure)}.$$

Das Phloroglucin verhält sich wie ein dreiwerthiges Phenol: $C_6H_3(OH)_3$; die Phloretinsäure scheint p-Hydrocumarsäure zu sein (Phenolpropionsäure): $HO - C_6H_4 - CH_2 - CH_2 - CO_2H$.

Hunde werden nach Einnahme von 1 bis 3 g Phloridzin auf 1 kg diabetisch. Bei hungernden Hunden genügen nach Kumagava[2]) viel kleinere unter die Hut gebrachte Dosen von 0,3 g bis 2,5 g Phloridzin auf ein Thier von 11 bis 17 kg. Um bei Kaninchen, Hühnern und Fröschen durch Phloridzin Diabetes sicher zu erzeugen, muss man nach Cremer[3]) das Gift unter die Haut bringen.

Nach v. Mering erzeugt auch das Phloretin Glykosurie, während Phloroglucin und Phloretinsäure unwirksam sind. Unwirksam erwiesen sich andere Glykoside, wie Amygdalin, Arbutin, Aesculin, Salicin, Coniferin, Quercitrin.

Beim Phloridzindiabetes tritt eine Eigenthümlichkeit auf, welche bei keiner anderen Art des Diabetes bisher beobachtet worden ist.

---

1) v. Mering, Verhandlungen des 5. Congresses f. innere Medicin. 1886. — Verhdl. d. 6. Congress. f. innere Medicin. 1887. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1887 Nr. 53. — Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 14 S. 405. 1888. — Ebenda Bd. 16 S. 43. 1889.

2) Muneo Kumagava und Rentaro Hayashi, Arch. f. Anat. u. Phys. Physiol. Abth. 1898. S. 443.

3) Max Cremer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 29 S. 175. 1893. — Max Cremer u. Ritter, Bd. 28 S. 459. 1891.

Nach v. Mering und Minkowski soll der Zuckergehalt des Blutes sich nicht über die Norm erheben und nach Unterbindung der Ureteren nicht zunehmen. Diese Angaben von v. Mering sind von vielen Forschern bestätigt worden. Um nun die durch Phloridzin erzeugte Glykosurie zu erklären, hat man die Annahme gemacht, dass dieses Gift die Niere für Zucker durchlässiger mache. Man stellte eine neue Art Diabetes auf: den Nierendiabetes.

Die hier auftretende Schwierigkeit ist nach F. W. Pavy[1]) nicht vorhanden. Pavy überzeugte sich, dass unter normalen Verhältnissen bei der Katze das Blut 1 ‰ Zucker enthält. Nach subcutaner Injection von Phloridzinlösung steigt der Gehalt und erreicht den Werth von 1,869 auf 1000 und von 2,307 auf 1000, wenn der Alkoholauszug des Blutes durch Schwefelsäure invertirt wird. Wenn nun auch diese Steigerung nicht gross ist, so ist doch zu betonen, dass die Analysen, die F. W. Pavy ausführt, von absoluter Glaubwürdigkeit sind. — Bestätigt wurde Pavy durch Leone[2]).

Einige Kliniker scheinen durch die wichtige Arbeit von F. W. Pavy nicht überzeugt zu sein, so dass z. B. Naunyn in seinem 2 Jahre nach F. W. Pavy erschienenen grossen Werk über Diabetes es nicht für nöthig findet, F. W. Pavy auch nur zu nennen. Es ist allerdings war, dass eine viel grössere Zahl von Forschern sich für v. Mering als gegen ihn ausgesprochen hat. In wissenschaftlichen Streitfragen kann man aber doch nicht abstimmen und der Majorität die Entscheidung zuweisen. Wahr ist allerdings, dass das Unverändertbleiben des Zuckergehaltes des Blutes nach Unterbindung der Ureteren für v. Mering spricht.

Der Grund der Nichtübereinstimmung liegt ohne Zweifel an der Kleinheit der zu bestimmenden Werthe und an der ungenügenden Schärfe der Zuckeranalyse des Blutes.

Claude Bernard[3]) gibt für den Zuckergehalt auf 1000 Theile Arterienblut des normalen Hundes an (Arteria cruralis):

Nüchtern . . . . 1,17 g Zucker
Fleischverdauung . 1,25 bis 1,45 g Zucker
Verdauung von Fleisch und Kohlehydraten 1,51 bis 1,53 g Zucker.

Für den Menschen gibt Naunyn[4]) den Zuckergehalt des Blutes zu „meist 1 auf 1000“ an. „Es scheint,“ so sagt Naunyn,

1) F. W. Pavy, Journal of Physiology vol. 20. XIX—XXII. 1896.
2) S. Leone, Gazz. internaz. di med. prat. vol. 3 p. 21. 295. Maly's Jahresber. f. 1900 S. 892.
3) Claude Bernard, Leçons sur le Diabète p. 234. 1879.
4) B. Naunyn, Der Diabetes mellitus S. 12. 1898.

„dass bei Säugethieren Glykosurie eintritt, wenn der Zuckergehalt „2 auf 1000 überschreitet.“ —

Nach F. Th. Frerichs schwankt, wie oben schon berichtet, der Zuckergehalt beim Diabetiker von 2,8 bis 4,4, nach Naunyn[1]) von 1,2 bis 7,0 auf 1000 Theile Blut.

Also bei den niederen Graden der Glykosurie scheint der Zuckergehalt des Blutes sich nur sehr wenig, vielleicht öfters gar nicht von dem normalen höheren Zuckergehalt des Blutes der Gesunden zu unterscheiden.

Dass so kleine Unterschiede genügen, um starke Zuckerausscheidung in dem einen Fall zu bedingen, während in dem anderen Fall bei fast gleichem Zuckergehalt gar kein Zucker austritt, ist auffallend und nicht recht verständlich.

Zu Gunsten v. Mering's lässt sich noch anführen, dass sich bei Vögeln durch die meisten Mittel, welche bei Säugethieren wirksam sind, wohl Hyperglykämie, aber keine Glykosurie erzeugen lässt, während Phloridzin den Harn der Vögel zuckerhaltig macht, obwohl keine Hyperglykämie vorhanden ist. Andreas Thiel[2]) hat unter Mitwirkung von O. Minkowski in seiner Inauguraldissertation einen hierher gehörigen Versuch mitgetheilt. Einer Gans wurde die Leber exstirpirt, nachdem die Cloake unterbunden und der Harn zuckerfrei befunden worden war. Sofort nach der Operation erhielt die Gans 5 g Phloridzin mit der Schlundsonde und schied in ca. 9 Stunden 0,759 g Zucker aus. Wenn auch die 5 g Phloridzin aus sich viel mehr Zucker liefern können, nämlich 1,9 g, so beeinträchtigt dies nicht den Beweis, dass die Niere in Folge der Phloridzinvergiftung Zucker durchgelassen hat. A. Thiel erhielt bei Vögeln Glykosurie weder durch die Piqûre, noch durch Kohlenoxyd, noch durch Leuchtgas, noch durch Amylnitrit, noch durch Orthonitrophenylpropiolsäure (?), noch durch Milchsäure, noch durch Curare, die sonst bei Säugethieren wirksam sind. Aber selbst das Phloridzin wirkt beim Vogel sehr viel schwächer als beim Säugethier, und in allen Versuchen war die im Harn ausgeschiedene Zuckermenge sehr viel kleiner als diejenige, welche das eingegebene Phloridzin, welches ein Glykosid ist, selber liefern könnte. Was die Beweiskraft der Versuche Thiel's aber schwächt, liegt erstens darin, dass er in dem Blute des mit Phloridzin vergifteten Thieres gar keinen Zucker nachweisen konnte, obwohl doch sicher solcher

1) B. Naunyn, Der Diabetes mellitus S. 149.

2) Andreas Thiel, Beiträge zur Kenntniss der experimentellen Glykosurie S. 37. Inaug.-Dissert. Königsberg 1887.

vorhanden war. Da Minkowski bei dieser Untersuchung mitgewirkt hat, muss man zugeben, dass die von Minkowski und v. Mering aufgestellte Behauptung von dem Unverändertbleiben des Blutzuckers bei den phloridzinirten Thieren mit Vorsicht aufzunehmen ist. Eine weitere Schwächung der Beweiskraft der Versuche Thiel's liegt in der durch Kausch nachgewiesenen Thatsache, dass doch auch bei Vögeln nach Pankreasexstirpation, also ohne Phloridzin, Glykosurie erzeugt werden kann; ferner darin, dass Thiel bei seinen zahlreichen Versuchen mit den anderen Giften den Zuckergehalt des Blutes nicht bestimmt hat. — Ueber Thiel's Arbeit hat O. Minkowski[1]) noch kurz berichtet. —

Auch v. Mering[2]) theilt 2 an Gänsen angestellte Versuche mit, welche bewiesen, dass nach Ausschaltung der Leber in dem einen Fall eine Dosis von 4 g Phloridzin die Ausscheidung von 1,3 g Zucker, in dem anderen Fall die gleiche Dosis eine Ausscheidung von 0,735 g Zucker bewirkten. Da diese Zuckermengen nun viel kleiner als diejenigen sind, welche das Phloridzin als Glykosid selbst liefern kann, so ist nicht abzusehen, was der Versuch gegen die Leber als Zuckerquelle beweisen soll. Wie falsch diese Versuche aufgefasst werden, geht z. B. aus der Darstellung von Andreasch[3]) in Maly's Jahresbericht hervor, wo er sagt: „Es ist mithin die Leber „zum Zustandekommen des Curarediabetes nicht nothwendig, während „sowohl für den Strychnin- als für den Piqûrediabetes das Gegentheil „gilt. Der Phloridzindiabetes tritt nach v. Mering dagegen auch „bei entleberten Fröschen ein.“ Ich habe nicht finden können, dass schon damals v. Mering Versuche an entleberten Fröschen angestellt hat. Da es von grundsätzlicher Wichtigkeit ist zu wissen, ob bei jedem Diabetes die Leber wesentlich betheiligt ist, muss hervor gehoben werden, dass Andreasch ganz im Sinne v. Mering's urteilt. Denn schon in seiner ersten Mittheilung über den von ihm entdeckten Phloridzindiabetes sagt v. Mering: „Ich „bediente mich daher der Gänse, entleberte dieselben theils durch „Unterbinden verschiedener Gefässe; einmal schnitt ich die Leber „heraus. Diesen Thieren, die 2 bis 3 Tage gehungert hatten, gab „ich Phloridzin ein, und es gelang, bei ihnen 1 % Zuckerharn zu „erzeugen. Dies beweist, dass es möglich ist, Glykosurie hervor- „zurufen, nicht allein ohne Glykogengehalt der Muskeln und Leber, „sondern sogar bei Thieren, denen die Leber exstirpirt ist.“ Wenn

---

1) O. Minkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 23 S. 142. 1887.
2) J. v. Mering, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 14 S. 415. 1888.
3) R. Andreasch, Maly's Jahresbericht für 1887. S. 299.

das dem Thiere eingegebene Phloridzin im Blute gespalten wird in Zucker und Phloridzin, so dass der Gehalt des Blutes an Zucker ein wenig wächst, so ist eine geringe Glykosurie selbstverständlich. Aus den eigenen Angaben v. Mering's[1]) folgt, dass der nach Exstirpation der Leber abgesonderte Zucker wegen seiner geringen Menge sehr wohl aus dem eingegebenen Phloridzin abgeleitet werden kann. Der Versuch beweist also Nichts.

Zur Stütze der Auffassung v. Mering's müssen die Versuche Langendorff's[2]) beachtet werden, weil dieser Forscher behauptet, dass der Curarediabetes auch bei entleberten Fröschen zu Stande komme. Nach Langendorff werden durch den Strychnindiabetes, der die Gegenwart der Leber voraussetzt, die Leberzellen arm an Glykogen und das ganze Organ kleiner. Das soll beim Curarediabetes nicht der Fall sein. Die Leber unterschied sich von der normalen gar nicht und erwies sich reich an Glykogen, obwohl der Diabetes 10 Tage angehalten hatte. Da Langendorff zu diesen Versuchen Herbstfrösche gebrauchte, deren Leber und Körper, wie J. Athanasiu[3]) bewiesen hat, mit Glykogen und Fett hochgemästet ist, lässt sich das Ergebniss von Langendorff wohl so verstehen, dass nach abgelaufenem Diabetes immer noch viel Glykogen in der Leber vorhanden war. Da Langendorff gar nicht untersucht hat, wie viel Zucker der Frosch während des Diabetes ausgeschieden hat, fehlt jede Unterlage zur Beurtheilung, ob die Leber den Zucker nicht geliefert haben kann. Hinzu kommt, dass nach Athanasiu das Glykogen im Körper der Frösche während des ganzen Winters sich fast gar nicht verringert, während das Fett verschwindet. Es ist also eine fortwährende Neubildung von Glykogen aus Fett sehr wohl denkbar. — Um schärfere Beweise beizubringen, erzeugte O. Langendorff den Curarediabetes auch an entleberten Fröschen. „Fünf Frösche wurden mit kleinen Curaremengen vergiftet. Noch „vor dem Eintritt völliger Lähmung wurde ihnen die Leber in der „üblichen Weise entfernt. Ein sehr kleiner Rest wird am besten „zurückgelassen, um die V. cava inferior zu schonen und damit eine „mehrtägige Anurie zu verhüten. Bei allen fünf trat Glykosurie ein."

Während das Gift im Körper wirkte und Lähmung erzeugte, war die Leber noch in unversehrter Function, hat also auch sicher den Diabetes eingeleitet, wenn sie dies überhaupt vermag. Darum brauchte zur Zeit der Exstirpation der Zucker in hinreichender

1) J. v. Mering, Verhandlungen des V. Congresses für innere Medicin S. 4 des Sonderabdrucks. 1886.

2) O. Langendorff, Archiv für Physiologie für 1887. S. 138.

3) J. Athanasiu, Pflüger's Archiv Bd. 74 S. 561. 1899.

Menge noch nicht im Harne erschienen zu sein. Der Versuch muss so angestellt werden, dass die Leber zuerst entfernt und dann das Curare zugeführt wird. Es ist also nicht bewiesen, dass der Curarediabetes auch nach Entleberung eintritt.

Da nun ausser der Leber das Glykogen auch in anderen Organen abgelagert ist, und da nicht mehr bezweifelt werden kann, dass auch das Fett eine Zuckerquelle ist, so wäre es widersinnig, behaupten zu wollen, dass die Leber allein an allen Diabetesarten betheiligt sei.

Es ist aber gerade darum um so auffallender, dass nach meiner Kritik der Thatsachen keine Diabetesart bekannt ist, welche auch nach Ausschluss der Leber sich entwickeln kann. Ich sehe hier davon ab, dass nach Eckhard der Kohlenoxyddiabetes auch noch nach Durchschneidung der N. splanchnici auftritt. Dieser Punkt verdient fernere eingehende Untersuchungen.

Was nun das Wesen des Phloridzindiabetes betrifft, so scheint v. Mering[1]) anzunehmen, dass eine Mehrproduction von Zucker vorliegt, den er aus dem gesteigerten Eiweisszerfall ableitet. Doch spricht er auch von herabgesetzter Verwerthung des Zuckers.

Nach Minkowski[2]) handelt es sich wahrscheinlich beim Phloridzin nicht um eine gesteigerte Zuckerproduction, sondern um eine Beeinträchtigung des Zuckerverbrauchs im Organismus oder um eine Einwirkung auf die secretorische Thätigkeit der Nieren.

Da die Ausscheidung des Wassers in den Nieren in keiner Beziehung zur Ausscheidung des diabetischen Zuckers steht, muss man daran denken, dass die letztere auf einer specifischen Arbeit bestimmter Nierenepithelien beruht. Demnach wäre jeder Diabetes eine Nierenglykosurie, und das Phloridzin steigerte nur diese Arbeit mit besonderer Stärke. Doch ist auch diese Auffassung durch eine andere Möglichkeit complicirt.

Durch Untersuchungen von Henriques wurde nachgewiesen, dass der Blutzucker in zwei Formen vorkommt: frei und gebunden im Jecorin. Bei der gebräuchlichen Art der Zuckeranalyse des Blutes erhält man den Gesammtzucker, weil das Jecorin hierbei zersetzt wird und seinen Zucker hergibt. — Nun ist es ja sehr wahrscheinlich, dass nur der freie und nicht der chemisch gebundene Zucker in den Nieren austritt. Möglicher Weise ist im normalen Blute gar kein freier Zucker vorhanden, wesshalb auch keiner in den Nieren aus dem Blute austritt. Es liegen bis jetzt keine

---

1) J. v. Mering, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 14 S. 422. 1888.
2) O. Minkowski, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 14 S. 145.

Untersuchungen vor, welche von diesem Gesichtspunkte aus feststellen, bei welchem Procentgehalt des freien Zuckers die Glykosurie erscheint.

Es ist einleuchtend, dass bei gleichem Procentgehalt an Gesammtzucker der freie Zucker sehr verschiedene Werthe haben kann. Demgemäss sind wir gar nicht in der Lage zu behaupten, dass der Phloridzindiabetes ein ausnahmsweises Verhalten darbiete und zur Aufstellung einer neuen Krankheit: des „Nierendiabetes" zwinge.

N. Zuntz[1]) suchte zu beweisen, dass die Ursache des Phloridzindiabetes in der Niere zu suchen sei. Er injicirte mit einer Stichkanüle eine Lösung von Phloridzin durch die Wand der Arteria renalis in den Blutstrom und zeigte, dass diejenige Niere, welcher das Phloridzin zugeführt worden war, eher zuckerhaltigen Harn absonderte als die andere Niere. — Es fehlt nur die Untersuchung, ob das Phloridzin nicht schon im Blut selbst in Phloretin und Zucker gespalten wird. Dann würde natürlich die mit Phloridzin behandelte Niere eher Zucker absondern müssen, weil die Injection von Phloridzin mittelbar eine Injection von Zucker wäre. Zu beachten bleibt ferner, ob das Phloridzin nicht Glykoside spaltet oder doch dissociirend auf das Jecorin wirkt und vielleicht desshalb freien Zucker aus dem Jecorin löst, der vorher nicht vorhanden war. Die Annahme des Nierendiabetes steht also auf unsicherem Boden.

Vom physiologischen Gesichtspunkte aus muss aber zugegeben werden, dass grundsätzlich die Annahme eines „Nierendiabetes" zulässig ist, weil ja nach allgemeiner Annahme auch die gesunde Niere nicht ganz undurchlässig für Zucker ist. Man ist auch bemüht gewesen darzuthun, dass ausser dem Phloridzin noch andere Stoffe „Nierendiabetes" erzeugen. So erklärt Dr. Carl Jacobj[2]), erster Assistent des Pharmakologen Schmiedeberg, „dass die zur „Gruppe des Coffëins gehörenden Substanzen (Coffëin-„sulfosäure, Coffëin, Theobromin) beim Kaninchen „gleichzeitig mit einer Vermehrung der Harnsecretion „eine Ausscheidung von Zucker in den Harn herbei-„zuführen im Stande sind, welch' letztere ihren Grund „nur in der gesteigerten Secretion haben kann und „folglich als ein wirklicher Nierendiabetes aufgefasst

1) N. Zuntz, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abtheil. S. 570. 1895.
2) Carl Jacobj, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 35 S. 213. 1895.

„werden muss". Obgleich Naunyn[1]) dieser Auffassung beitritt, ist dieselbe doch ganz unberechtigt. Denn zur Annahme des Nierendiabetes gehört, dass der Zuckergehalt des Blutes nicht zugenommen hat. Jacobj hat aber diesen Gehalt gar nicht bestimmt. — Es ist ferner gewiss, dass gesteigerte Diurese sogar bei Hyperglykämie gar keinen Einfluss auf die Glykosurie ausübt. Hier ist als Beweis anzuführen, dass G. Embden und H. Salomon[2]) bei ihren berühmten Versuchen am pankreaslosen Hunde durch Aminosäuren eine ungeheure Steigerung der Zuckerausscheidung und Diurese erzielten, während Zufuhr von Harnstoff die Diurese um ungefähr das Vierfache vermehrte, ohne dass dies einen Einfluss auf die absolute Menge des ausgeschiedenen Zuckers ausübte. Infolge der stärkeren Diurese sank sogar der Procentgehalt des Harnes an Zucker auf 1/3 seines Werthes herab. — Aber auch bei durch Phloridzin erzeugter Glykosurie ist durch Ludwig Knopf[3]) der Beweis geliefert, dass gesteigerte Diurese keinen Einfluss auf die Stärke der Zuckerausscheidung ausübt. „Um den Einfluss einer durch vermehrte Flüssigkeitszufuhr „herbeigeführten Erhöhung der Diurese zu beobachten, erhielt der „Hund zwei Mal je 500 ccm Wasser durch die Schlundsonde in den „Magen. Die Zuckerausscheidung blieb genau dieselbe „wie sonst, obschon die Harnmenge von ca. 120 auf 920 ccm ge„stiegen war." — Es ergab sich ferner, dass bei den durch Phloridzin vergifteten Hunden die Zufuhr von Asparagin eine Steigerung der Zuckerausscheidung bei vermehrter Diurese zur Folge hatte. Die Zufuhr von Harnstoff steigerte unter gleichen Bedingungen die Diurese sehr stark, ohne dass die pro die ausgeführte Zuckermenge verändert wurde.

Die Auffassung Carl Jacobj's, dass, „wenn die Möglichkeit „zu einer starken Diurese bei Gegenwart von Zucker im Blute ge„geben ist", die Zuckerausscheidung im Harn zu Stande kommt, kann also nicht als richtig anerkannt werden.

Carl Jacobj erklärt dann ferner: „Dafür, dass auch andere „als die zur Gruppe des Coffeïns gehörende Diuretica mit der Ver„stärkung des Secretionsstromes ein Uebergehen von Zucker in den „Harn zu bewirken im Stande sind, sprechen die Untersuchungen

---

1) B. Naunyn, Der Diabetes mellitus 1898. S. 106.

2) G. Embden und H. Salomon, Zeitschr. f. d. gesammt. Biochem. Bd. 6 S. 66. 1904.

3) Dr. Ludwig Knopf, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 49 S. 128 u. 133. 1903. — Inaug.-Diss. Marburg 1902.

4) Carl Jacobj, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 35 S. 221.

„von Bock und Hoffmann[1]), welche nach intravenöser Infusion „grosser Mengen einprocentiger Kochsalzlösung Glykosurie auftreten „sahen, die sie aber nicht als eine Folge der gesteigerten secretorischen „Thätigkeit der Niere auffassten, sondern auf andere Weise zu er„klären versuchten."

Auch Naunyn[2]) sagt 1898: „Möglicher Weise ist die Ursache „dieser Durchspülungsglykosurie lediglich in der starken Diurese zu „suchen."

Merkwürdig genug war schon 26 Jahre früher (1872) die Ursache des Chlornatriumdiabetes durch E. Külz[3]) dahin aufgeklärt, dass er seinen Grund in einer Reizung des nervösen Zuckercentrums hat, weil er nach Durchschneidung der Nervi splanchnici nicht mehr zu Stande kommt.

Vor der Hand fehlt uns also ein Beweis dafür, dass es Formen des Diabetes gibt, die nur durch eine Veränderung der Nierenfunction bedingt sind.

Abgesehen hiervon bezeugen aber die Versuche von Jacobj, Knopf, Embden und Salomon in classischer Weise, dass die Stärke der Diurese auf die Ausscheidung des Zuckers sowohl im Phloridzindiabetes wie im Pankreasdiabetes innerhalb sehr weiter Grenzen keinen Einfluss ausübt. Die Ausscheidung des Wassers und des Zuckers sind offenbar zwei verschiedene Processe, die sich wahrscheinlich in verschiedenen Provinzen der Niere vollziehen. So versteht man auch, dass der Zucker trotzdem ein Diureticum ist[4]). Er wirkt vielleicht auf das hydrurische Centrum der Medulla oblongata.

Die Versuche von Carl Jacobj und Ludwig Knopf enthalten aber noch andere Ergebnisse, die von Wichtigkeit sind. Denn nach Knopf steigert das Ammoniakderivat Asparagin die Glykosurie sehr stark im Phloridzindiabetes, wie dies von G. Embden und H. Salomon auch beim Pankreasdiabetes nicht bloss für dieses, sondern auch für verwandte Ammoniakderivate sicher gestellt ist. Nach C. Jacobj findet nun aber die Steigerung der Glykosurie im Phloridzindiabetes auch durch Coffëin und Theobromin statt, die auch Ammoniakderivate sind, aber sich doch in ihrer chemischen Structur sehr erheblich von den von Knopf, Embden und Salomon angewandten Aminosäuren unterscheiden. Denn Coffëin und Theobromin sind keine Aminosäuren, sondern Purinderivate.

1) Bock und Hoffmann, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1871. S. 550.
2) B. Naunyn, Der Diabetes mellitus 1898. S. 32.
3) E. Külz, C. Eckhard's Beiträge Bd 6 S. 117. 1872.
4) Lamy u. Mayer, C. R. Soc. de Biol. Bd. 57 p. 27. 1904.

Wenn man nun die durch Aminosäuren bedingte Steigerung der diabetischen Glykosurie als Beweis ansehen will, dass dieselben in Zucker übergehen, so müsste man auch das Theobromin und Coffëin für einen Zucker liefernden Stoff ansehen. Statt diese räthselvolle Annahme zu machen, ist es doch viel natürlicher, sich zu denken, dass sowohl Aminosäuren wie die methylirten Purinderivate auf die Leber wirken, weil sie Ammoniakderivate sind und desshalb indirect die erhöhte Zuckerbildung induciren.

Möglicher Weise kommt Adrenalin, Strychnin, Curare auch als Ammoniakderivat in Betracht. Wahrscheinlicher ist es allerdings, dass die genannten Basen durch Vermittlung des Nervensystemes die Hyperglykämie erzeugen.

Ich weiss, dass meine Betrachtung eine schwache Seite hat. Denn die Versuche mit den Purinkörpern sind an mit Phloridzin vergifteten Thieren angestellt, denen im Phloridzin grosse Zuckermengen zugeführt werden, wesshalb der Körper auch immer Glykogen enthält. So sagt G. Fichera[1]), einer der neueren Bearbeiter des Phloridzindiabetes: „Meine bisherigen histologischen Resultate „zusammenfassend, komme ich zu folgenden Schlussfolgerungen: „1. Trotz der intensiven Glykosurie nimmt der Glykogengehalt an „seinen gewohnten Lagerstätten weder ab, noch verschwindet er; im „Gegentheil, er nimmt zu, wenn man den Versuchshunden immer „grössere Phloridzindosen injicirt." Die Fütterungsversuche mit den Purinderivaten müssten also zweckmässigst an pankreaslosen glykogenfreien Hunden wiederholt werden. G. Embden und H. Salomon waren sich der Nothwendigkeit der angeführten Bedingung wohl bewusst.

Herr **Dr. G. Embden**, der Vorstand des Frankfurter chemischen Laboratoriums, hat, wie er mir auf meine Anfrage gütigst brieflich mittheilte, durch Glykogenanalyse des Körpers der pankreaslosen Hunde sich überzeugt, dass das Restglykogen zur Erklärung der nach der Einfuhr der Aminosäuren beobachteten Verstärkung der Glykosurie nicht herangezogen werden kann. Gerade weil diese Versuche zum ersten Mal an glykogenfreien Thieren ausgeführt wurden, habe ich denselben einen so hohen Werth beigelegt, wenn ich auch zugebe, dass es wünschenswerth bleibt, dieselben an solchen Hunden zu wiederholen, wie ich sie in meinen Untersuchungen über Pankreasdiabetes angewandt habe.

---

1) Dr. G. Fichera, in Ziegler's Beiträgen zur pathol. Anatomie Bd. 36 S. 295. 1904.

Die Lehre vom Phloridzindiabetes hat durch eine Reihe von Untersuchungen Georg Rosenfeld's eine werthvolle Vertiefung erfahren, die heute mit besonderem Interesse beachtet werden muss.

Wenn man nach G. Rosenfeld[1]) einen Hund von 3 bis 5 kg Gewicht 5 Tage hungern lässt, am 6. und 7. Tage täglich 2 bis 3 g Phloridzin pro kg eingibt und gleichzeitig Kohlehydrate in der Nahrung zuführt, am 8. Tage das Thier tödtet, so findet man keine Fettinfiltration der Leber. Wird aber mit dem Phloridzin am 6. und 7. Tage Fett oder auch Nichts gefüttert, so hat der am 8. Tage getödtete Hund eine Fettleber. Während nach Rosenfeld der Fettgehalt der Leber auf Trockensubstanz bezogen beim Hungerhund 10 % [2]) beträgt, wächst derselbe unter gedachter Bedingung auf 25 bis 75 %, während das Glykogen bis zu sehr kleinen Mengen schwindet. Wenn am 6. und 7. Tage Fleisch neben Phloridzin gereicht wird, so erschwert dies auch die Entstehung der Fettleber[3]). Die Fettleber verschwindet nach Aussetzen der Phloridzingaben in etwa 2 Tagen, viel geschwinder aber bei Zufuhr von Zucker in der Nahrung[4]). Die mikroskopische Untersuchung der Fettleber ergibt, dass das Fett nicht im Bindegewebe, sondern in den Leberzellen, aber nicht in den Zellkernen aufgehäuft ist und die Räume in den Maschen des Protoplasmas ausfüllt, welche sonst vom Glykogen eingenommen werden. Die Infiltration befindet sich besonders in den Zellen, welche dem Vas centrale benachbart sind, also nicht an der Peripherie der Acini.

Georg Rosenfeld hat, wie bereits früher erwähnt, durch sinnreiche Versuche bewiesen, dass die bei der Phloridzinvergiftung auftretende Fettleber durch Einwanderung von Fett aus den anderen Theilen des Körpers bedingt ist, dass es sich um eine Fettinfiltration handelt. G. Rosenfeld hat also festgestellt, dass diese Einwanderung von Fett nur stattfindet, wenn die Leber möglichst arm an Glykogen ist. Bei Versuchen, die ich mit Prof. Bernhard Schöndorff an Phloridzinhunden anstellte, die nach den Vorschriften von G. Rosenfeld behandelt worden waren, habe ich mich auch von der Thatsache überzeugt, dass die Fettleber aussergewöhnlich arm an Kohlehydraten ist. Bei Versuchen, die Madame Gatin-Gružewska in meinem Laboratorium anstellte, indem sie durch Zufuhr grosser Mengen von Stärke, Zucker und etwas Fleisch ungeheure Anhäufungen von Glykogen in der Leber erzielte, ersah ich, dass nur ein sehr

---

1) G. Rosenfeld, Verhandlungen d. Congress. f. innere Medicin 1893. S. 359.

2) G. Rosenfeld, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28 S. 264. 1895.

3) G. Rosenfeld, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28 S. 256. 1895.

4) G. Rosenfeld, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28 S. 263. 1895.

geringer Fettgehalt zu beobachten war. Es scheint also, dass der Organismus bei Zufuhr reicher Mengen von Kohlehydraten zuerst möglichst grosse Mengen dieser Vorrathsstoffe aufhäuft, ehe die Umprägung des Zuckers in Fett beginnt. Das hat auch den grossen Werth, dass möglichst viel desjenigen Stoffes vorhanden ist, welcher vor dem Fett als Kraftquelle in Betracht kommt. Denn das Glykogen verwandelt sich schnell und leicht in grösster Menge in Zucker, während die Umprägung des Fettes in Zucker viel längere Zeiträume in Anspruch nimmt. Ja, vielleicht kommt das Fett als Nahrung erst in Betracht, nachdem es in Zucker übergegangen ist. Weil aber nach dem Verbrauch des Glykogenvorrathes, der durch die Phloridzinvergiftung beschleunigt worden ist, sofort das in die Leber eingewanderte Fett an die Stelle des Glykogenes tritt, liegt der Schluss nahe, dass dies die tiefere Bedeutung hat, die Leistungen des Glykogenes zu ersetzen, d. h. Zucker zu liefern. Hierfür spricht auch, dass N. Zuntz[1]) den Werth des respiratorischen Quotienten beim Phloridzindiabetes auf 0,63 heruntergehen sah. — Das Gleiche wird bezeugt durch die nach Phloridzinzufuhr beobachtete Steigerung der Zuckerausscheidung im Pankreas-Diabetes trotz Fehlens des Glykogenes. — Die dargelegte Auffassung wirft auch einiges Licht auf die durch andere Eingriffe erzeugten Fettlebern. So findet nach J. Athanasiu[2]) und Taylor[3]) bei Phosphorvergiftung eine Infiltration der Leber mit Fett statt bei gleichzeitiger Verringerung des Glykogenes.

Das Adrenalin soll nach Loeper und Crouzon[4]) den Glykogengehalt der Leber steigern, nach Doyon[5]) ihn herabsetzen. Noël Paton[6]) hatte schon früher einen verringerten Glykogengehalt nach der Injection festgestellt. Zu gleichem Ergebniss sind in neuester Zeit M. H. Bierry und Madame Z. Gatin-Gruzewska[7]) gelangt.

Die durch Vergiftung mit Arsen und Antimon erzeugten Fett-

---

1) N. Zuntz, Berliner klin. Wochenschr. Nr. 3 S. 70. 1904.

2) J. Athanasiu, Pflüger's Arch. Bd. 74 S. 511. 1899.

3) Taylor, Journal of experimental medicine Bd. 4 S. 399. 1899.

4) Loeper et Crouzon, Compt. rend. de la Société de Biologie IV. 33. p. 1452 (Citat nach M. H. Bierry u. Madame Z. Gatin-Gružewska).

5) Doyon, Compt. rend. de la Société de Biologie t. IV. p. 66. 1904. Séance du 16 Janvier.

6) W. B. Drummond and Noël Paton, Journal of Physiology Bd. 31 p. 92. 1904.

7) M. H. Bierry et Madame Z. Gatin-Gružewska, Compt. rend. Soc. Biol. t. 58 p. 902. Séance 27 Mai 1905.

lebern werden von Saikowsky[1]), Rosenbaum[2]), L. Mohr[3]) ebenfalls als glykogenarm geschildert. Dasselbe gilt für die Fettleber nach Chloroformeinathmung, worüber F. Rosenbaum[4]) berichtet. Derselbe Autor[5]) meldet noch die Verminderung des Leberglykogenes durch Phosphor, Strychnin, Morphium. Eine Methode, durch Zufuhr von Alkohol Fettleber mit Sicherheit zu erzeugen, wurde von Rosenfeld[6]) angegeben. Hunde, welche 5 Tage gehungert hatten, erhielten dann täglich 2 Mal 3½ bis 4 ccm Alkohol pro Körperkilo ohne sonstige Nahrung. Ertrugen sie mehr als 4 solche Dosen, so boten sie immer Fettlebern. Wurde ihnen aber zugleich Zucker als Glykogenbildner gegeben, so blieb die Verfettung der Leber aus, ja, es sank, wie das bei Kohlehydratfütterung bekannt ist, die Fettprocentzahl (auf Trockensubstanz bezogen) unter die 10 % der normalen Leber, aber ohne dass der Fettgehalt der Leber pro Kilo Thier unter die Norm gesunken wäre. Die nach Pankreasexstirpation von v. Mering und Minkowski beobachtete Fettleber ist auch von Glykogenarmuth begleitet und durch Fettinfiltration bedingt, wie daraus hervorgeht, dass Thiere, welche in sich keine Fettablagerungen haben, auch durch die Pankreasexstirpation keine Fettleber bekommen[7]). In Bestätigung der gemeldeten Beobachtungen wäre noch E. Wiersma[8]) für das Chloral, B. Demant[9]) für Strychnin und Curare, Kissel[10]) für Sublimat zu erwähnen.

Im Allgemeinen sind die beobachteten Fettlebern physiologischer Natur, weil sie schnell und leicht ohne Schädigung der Leberzellen sich wieder zurückbilden. Es tritt der Regel nach das Gesetz auf, dass Lebern, die sehr reich an Glykogen, arm an Fett sind und umgekehrt, die reich an Fett, arm an Glykogen erscheinen. Im Allgemeinen ist die fettreiche Leber bei Nahrungsmangel, die glykogenreiche bei reicher Ernährung mit Kohlehydraten zu beobachten. Es gibt übrigens, wie Georg Rosenfeld[11]) berichtet,

---

1) E. Saikowsky, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1865 S. 353.
2) Rosenbaum, St. Petersburger med. Wochenschr. 1881. Nr. 28.
3) Leo Mohr, Ueber den Einfluss darmreinigender Mittel auf den Glykogengehalt der Leber. Inaugural-Diss. Würzburg 1894.
4) F. Rosenbaum, Dissertat. Dorpat. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1879.
5) Rosenbaum, St. Petersburger med. Wochenschr. 1881. Nr. 28.
6) G. Rosenfeld, Ergebnisse der Physiologie. I. 1903. S. 71.
7) Rosenfeld, Ergebnisse d. Physiologie I. 1903. S. 72.
8) E. Wiersma, Inaug.-Dissert. Gröningen 1886.
9) B. Demant Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 10 S. 442. 1886.
10) O. Kissel, Inaug.-Dissert. Würzburg 1894.
11) G. Rosenfeld, Verhandlungen d. Congresses f. innere Med. 1893. S. 359.

auch gewisse Ernährungsbedingungen, bei denen die Leber sowohl Fett als Glykogen in reicher Menge enthält. Vielleicht handelt es sich um Uebergangszustände.

Diese durch Vergiftung erzeugten Fettlebern dürften also am einfachsten ihre Erklärung darin finden, dass die Gifte irgend wie (Störung der Glykogensynthese, gesteigerte Umsetzung des Glykogenes in Zucker, vermehrte Ausscheidung des Zuckers durch die Nieren, Innervation u. s. w.) den Glykogengehalt der Leber mehr oder weniger zum Verschwinden bringen. Die Leber ist in Folge dessen nicht mehr im Stande, den normalen Zuckergehalt des Blutes aufrecht zu halten. Demgemäss muss jetzt eine Einwanderung von Fett stattfinden, welches von der Leber auch zu Zucker verarbeitet werden kann. In ausgezeichneter Uebereinstimmung ist hiermit, dass bei längerem Hungern, welches das Glykogen der Leber zum Schwinden bringt, die Leber an Fett offenbar durch Einwanderung von Fett reicher wird. Hierüber sind interessante neuere Untersuchungen von A. Gilbert und J. Jomier[1]) veröffentlicht. Fr. N. Schultz[2]) hat ja, wie ich schon oben hervorhob, dargethan, dass das Blut während des Hungerns fettreicher wird.

Das erklärt auch die von Rosenfeld ermittelten Bedingungen für die Entstehung der Fettleber nach Phloridzinvergiftung. Das Hungern vor der Phloridzinvergiftung bezweckt die Verarmung der Leber an Glykogen, die darauf folgende Vergiftung die Entfernung der letzten Glykogenreste. Damit nun die Leber dem Blute den nothwendigen Bedarf an Zucker liefern kann, wandert Fett in die Leber ein, welche dasselbe zu Zucker verarbeitet. Es entsteht eine Fettleber. Dass es sich um eingewandertes Fett handelt, folgt auch daraus, dass sehr fettarme Thiere unter den gedachten Bedingungen keine Fettleber erhalten. Es ist einleuchtend, dass Fettnahrung, wie Rosenfeld nachweist, die Entwicklung der Fettleber bei diesen Versuchen begünstigt. Sehr interessant ist, dass Fütterung von Zucker statt Fett die Ausbildung der Fettleber verhindert. Denn diese entsteht ja nur desshalb, weil es an Zucker fehlt. Auch, dass Eiweissnahrung bei den Phloridzinhunden die Entwicklung der Fettleber unmöglich macht oder doch erschwert, erklärt sich daraus, dass das zugeführte Fleisch Glykogen zuführt und dass jede Eiweisszufuhr eine Ersparniss an Kohlehydrat zur Folge hat. Der Mangel an Zucker wird also nicht so schwer empfunden.

Die mitgetheilten Thatsachen lassen keinen Zweifel, dass der im

---

1) A. Gilbert und J. Jomier, C. R. Soc. de Biol. t. 57 p. 494. — Centralbl. f. Physiol. 1905 S. 89.

2) Fr. N. Schultz, Pflüger's Arch. Bd. 65 S. 299. 1897.

Phloridzindiabetes ausgeschiedene Zucker nicht bloss aus Glykogen, sondern auch noch aus Fett stammt. Das scheint streng bewiesen durch die Steigerung der Glykosurie, welche die Phloridzinvergiftung sogar bei pankreaslosen Thieren hervorbringt, deren Körper fast kein Glykogen zu enthalten pflegt. Es wäre nun allerdings wünschenswerth, wenn der Versuch an solchen Thieren wiederholt würde, die nach Lüthje's und meiner Methode vollkommen glykogenfrei gemacht worden sind. Denn wie ich bewiesen habe, zeigt der von Minkowski aufgestellte unrichtige Quotient 2,8 für $\frac{D}{N}$, dass man mit Hunden experimentirt hat, die keineswegs glykogenfrei waren.

Es spricht aber sonst Alles dafür, dass auch im Phloridzindiabetes der ausgeschiedene Zucker des glykogenarm gewordenen Thieres wesentlich aus dem Fett stammt. Damit wäre dann in guter Uebereinstimmung das schon von v. Mering gemeldete Auftreten des Acetons und der Oxybuttersäure im Harne des phloridzinirten Hundes. Bestätigt ist das Auftreten der Acetonkörper auch von anderer Seite. Die Acetessigsäure wurde bei den Vergiftungsversuchen mit Phloridzin bestätigt, die unter Th. Rumpf's Leitung von Dr. Hartogh und O. Schumm[1]) angestellt worden sind.

Eduard Külz und A. E. Wright[2]) bestätigten aber schon früher auch die Acetessigsäurereaction beim Phloridzindiabetes, während sie Aceton und Oxybuttersäure vermissten.

Aus allen Thatsachen folgt, dass beim Phloridzindiabetes der Zucker sowohl aus dem Glykogen als aus dem Fett stammt und bei Zufuhr ausreichender Fettnahrung, wie schon J. v. Mering entdeckte und besonders Th. Rumpf bestätigte, durchaus nicht von einer Steigerung der Stickstoffausscheidung begleitet ist. Da das Phloridzin eine so schnelle Entleerung des Leberglykogenes mit nachfolgender Fettleber bedingt, ist die Betheiligung der Leber an diesem Diabetes bewiesen.

Wesshalb die Versuche v. Mering's, Thiel's und Minkowski's an phloridzinirten entleberten Gänsen Nichts gegen diese Schlussfolgerung beweisen, habe ich ja bereits oben behandelt.

---

1) Dr. Hartogh und O. Schumm, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 45 S. 11.

2) E. Külz und A. E. Wright, Zeitschr. f. Biol. Bd. 27 S. 181. 1890. — A. E. Wright, On some points connected with the Pathology and treatements of Diabetes. Crocer's research Scholarship lecture. London 1891 S. 16. — Jahresbericht für Thierchemie von 1891. S. 404.

Die physiologischen Diabetesarten.

Zu den physiologischen Diabetesarten gehört zuerst der von Hofmeister[1]) entdeckte Hungerdiabetes. Herabgekommene Hunde werden bei längerem Hungern diabetisch. Bei Zufuhr von $^1/_4$ bis $^1/_8$ der Stärkemengen, die normal keine Glykosurie bedingen, scheiden sie Zucker aus. — Ich gebe hierfür folgende hypothetische Erklärung: Das Thier muss seinen Stoffwechsel durch starken Abbau des Glykogenes und Fettes bestreiten, wodurch aus beiden Reservestoffen viel Zucker entsteht. Führt man nun dem Blute mit der Nahrung noch mehr Zucker zu, so ist die wegen ihrer erhöhten Thätigkeit fermentreicher gewordene Leber nicht so schnell im Stande, den Zuckerüberschuss durch Glykogenablagerung zum Verschwinden zu bringen.

Hierher gehört ferner der von R. Böhm und F. A. Hoffmann[2]) entdeckte Fesselungsdiabetes der Katzen, der auch dann beobachtet wird, wenn keine Tracheotomie ausgeführt und das Thier vor Abkühlung durch Umhüllung geschützt worden ist. Der Fesselungsdiabetes ist eine vorübergehende Erscheinung, selbst wenn die Fesselung anhält, und dürfte meines Erachtens durch die Misshandlung der Empfindungsnerven des Thieres bedingt sein, die einen Reflex auf die Leber veranlassen. Das von Böhm und Hoffmann beschriebene Einbinden des Katheters in die Harnblase muss doch eine heftige Reizung veranlassen. Uebrigens sollen nach Dr. Grube's mir mündlich gemachter Angabe die Katzen, mit denen er viel experimentirt hat, sehr leicht auf Angriffe mit Glykosurie reagiren.

Als eine dritte Form der physiologischen Diabetesarten kann der Kältediabetes angesehen werden, welcher ebenfalls von Böhm und Hoffmann[3]) zuerst beschrieben worden ist. Auch hier handelt es sich um einen so energischen Reflex auf die Leber, dass plötzlich wie beim Zuckerstich grosse Zuckermengen in das Blut entleert werden. Die starke Reflexwirkung der die Haut treffenden Kälte zeigt sich ja am Zittern der Muskeln.

Eine vierte physiologische Diabetesform ist die alimentäre Glykosurie, die selbstverständlich ist. —

---

1) Dr. Hofmeister, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 26 S. 355.

2) R. Böhm u. F. A. Hoffmann, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 8 S. 271 u. 375.

3) R. Böhm und F. A. Hoffmann, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 8 S. 271 u. 375.

Koepp, Frideric., De gigantomachiae in poeseos artisque monumentis usu. 66 S. 1883. M. 2.—.

Kruse, Prof. Dr., Über den Einfluss des städt. Lebens auf die Volksgesundheit. 79 S. 1898. M. 1.60.

Kurgass, Dr., Wasserwerk in Dinslaken. M. —.30.

Langendorff, Prof. Dr. O., Zur Erinnerung an Otto Nasse. Mit Bildnis. 22 S. 1904. M. —.80.

Leichtenstern, Prof. Dr., Lungenentzündung. 63 S. 1899. M. —.50.

Lichtenfelt, Dr. H., Ueber Lebensmittelverbrauch, dessen Geldwerth und die Lohnhöhe in Bonn während der Jahre 1809—1903. Gr. 8⁰. 22 S. M. —.80.

Loehnis, H., Die europäischen Kolonien. 103 S. mit 2 Karten. 1881. M. —.50.

Mangold, Guilelmus, De ecclesia primaeva pro Caesar. 17 S. 1881. M. 1.—.

— Ev. Sec. Matth. C. VI. V. 13b. 16 S. 1886. M. 1.—.

Martens, Dr. L., De libello *περὶ ὕψους*. 39 S. 1877. M. 1.—.

Martius, Prof. Dr., Zur Lehre vom Urteil. 57 S. 1877. M. 1.20.

Maywald, August, In Memoriam. 178 S. 1884. M. 3.—.

Meissen, Dr. Ernst, Sanatorium Hohenhonnef im Siebengebirge. Entstehung, Einrichtung, Heilverfahren. 44 S. mit 4 Abbildungen. M. —.50.

Moellenhoff, Appellat.-Gerichtsr., B., Die Zulässigkeit und Wirksamkeit des Vergleiches über Beleidigungen und Körperverletzungen im Strafverfahren auf erhobene Privatklage. 29 S. 1893. M. —.60.

Pelman, Prof. Dr. C., Nervosität und Erziehung. 42 S. 1888. M. 1.—.

— Rassenverbesserung und natürliche Auslese. 17 S. 1896. M. —.60.

Pettenkofers, Dr. M. von, Porträt. Photogravüre. 1893. M. —.50.

Pflüger, Prof. Dr. E., Die allgemeinen Lebenserscheinungen. 34 S. 1889. M. 1.—.

— Über die Kunst der Verlängerung des menschlichen Lebens. 32 S. 1890. M. 1.—.

Preyer, Prof. Dr., Über den Farben- und Temperatursinn. 72 S. mit 1 Tafel. 1881. M. 1.—.

Rosemann, Prof. Dr., Der Einfluss des Alkohols. 197 S. 1901. M. 4.—.

Schenck, Prof. Dr. F., Zum Andenken an A. Fick. 49 S. 1902. M. 1.20.

Schoetensack, Heinr. A., Grundlage für etymologische Untersuchungen auf dem Gebiete der französischen Sprache. 626 S. 1883. M. 3.—.

Stutzer, Prof. Dr. A., Die Milch als Kindernahrung und Vorschläge zu einer neuen, den Forderungen der Hygiene entsprechenden Verkaufsweise der Milch. 29 S. mit 7 Abbildungen. 1895. M. —.50.

Taine, Hippolit, Der Verstand. 2 Bde. I. 320 S. II. 372 S. 1880. M. 16.—.

Tamm, Traug., Über den Ursprung der Rumänen. 150 S. 1891. M. 3.60.

Vatke, Wilh., Einleitung in das Alte Testament. 754 S. 1886. M. 10.—.

— Religionsphilosophie oder allgemeine philosophische Theologie. 674 S. 1888. M. 6.—.

Von Gibraltar nach der Oase Biskra. Reiseskizzen. 59 S. 1884. M. —.50.

Waltz, Prof. Dr. Otto, Die Denkwürdigkeiten Kaiser Karls V. 47 S. 1901. M. 1.20.

Weckesser, Dr. A., Zur Lehre vom Wesen des Gewissens. 98 S. 1886. M. 2.—

Werner, Prof. Dr. H., Ausmessung von Thieren verschiedener Rinderrassen. 1883. M. —.30.

Wolffberg, Dr. S., Medizinalrat, Über den Nährwert des Alkohols. 1883. M. —.60.

— Über die Schutzwirkung der Impfung. 26 S. 1896. M. —.60.

Zoth, Prof. Dr., Über die Formen der Pedalarbeit. 37 S. 1899. M. 1.—.

— Zur Erinnerung an A. Rollett. Gr. 8⁰. 52 S. mit Bildern. 1904. M. 1.60.





